

PPV 联合抗 VEGF 治疗增殖性糖尿病性视网膜病变远期疗效的 Meta 分析

胡文强¹, 纪晓萍², 周雪滨¹, 邹慧¹, 高阳¹, 刘早霞¹

引用: 胡文强, 纪晓萍, 周雪滨, 等. PPV 联合抗 VEGF 治疗增殖性糖尿病性视网膜病变远期疗效的 Meta 分析. 国际眼科杂志 2021;21(6):1040-1046

作者单位:¹(130000) 中国吉林省长春市, 吉林大学第二医院眼科中心;²(130021) 中国吉林省长春市, 吉林大学白求恩第一医院放射科

作者简介: 胡文强, 在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 刘早霞, 毕业于白求恩医科大学, 主任医师, 教授, 眼底病科主任, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病. liuliu15898@sina.com

收稿日期: 2020-09-26 修回日期: 2021-05-06

摘要

目的: 探究玻璃体切除(PPV)术联合或不联合抗 VEGF 药物治疗增殖性糖尿病性视网膜病变(PDR)的远期疗效。

方法: 计算机检索 PUBMED、EMBASE、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、Web of Science 等多个数据库, 查找自建库至 2020-07-02 关于比较 PPV 术前是否行抗 VEGF 药物治疗 PDR 预后效果的临床随机对照试验(RCT), 根据文献纳入与排除标准筛选文献, 并进行数据提取和质量评价, 主要评价指标包括术后视网膜脱离发生率、黄斑中心凹厚度和最佳矫正视力(BCVA)。

结果: 最终纳入 11 项(880 眼)RCT 研究。Meta 分析结果显示, 术前行抗 VEGF 治疗的 PDR 患者 PPV 术后视网膜脱离发生率明显低于未注射抗 VEGF 药物患者 ($RR = 0.39, 95\% CI 0.22 \sim 0.71, P = 0.002$); 亚裔和非亚裔患者中, 单纯 PPV 与联合抗 VEGF 治疗患者 PPV 术后视网膜脱离发生率均具有显著差异(亚裔: $RR = 0.20, 95\% CI 0.05 \sim 0.87, P = 0.03$; 非亚裔: $RR = 0.46, 95\% CI 0.24 \sim 0.89, P = 0.02$)。术前抗 VEGF 治疗的 PDR 患者 PPV 术后 3、6mo 黄斑中心凹厚度均低于 PPV 术前未行抗 VEGF 治疗的患者 ($MD = -78.49, 95\% CI -94.81 \sim -62.17, P < 0.00001$; $MD = -39.62, 95\% CI -48.44 \sim -30.80, P < 0.00001$)。术前抗 VEGF 治疗的 PDR 患者 PPV 术后 6mo BCVA 优于未行抗 VEGF 治疗的患者 ($MD = -0.16, 95\% CI -0.21 \sim -0.10, P < 0.00001$)。

结论: PPV 术前行抗 VEGF 治疗可有效降低 PDR 患者术后视网膜脱离发生率, 缓解术后黄斑水肿, 降低黄斑中心凹厚度, 并改善视力预后。

关键词: 抗血管内皮生长因子; 玻璃体切除术; 增殖性糖尿病性视网膜病变; 视网膜脱离; 黄斑中心凹厚度; 最佳矫正视力

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.6.21

Meta-analysis of long-term efficacy of vitrectomy combined with anti-VEGF in the treatment of proliferative diabetic retinopathy

Wen-Qiang Hu¹, Xiao-Ping Ji², Xue-Bin Zhou¹, Hui Zou¹, Yang Gao¹, Zao-Xia Liu¹

¹Eye Center of the Second Hospital · Jilin University, Changchun 130000, Jilin Province, China; ²Department of Radiology, First Affiliated Hospital, Jilin University, Changchun 130021, Jilin Province, China

Correspondence to: Zao-Xia Liu. Eye Center of the Second Hospital · Jilin University, Changchun 130000, Jilin Province, China. liuliu15898@sina.com

Received:2020-09-26 Accepted:2021-05-06

Abstract

• **AIM:** To explore the long-term efficacy of vitrectomy combined with or without anti-VEGF in the treatment of proliferative diabetic retinopathy (PDR).

• **METHODS:** Randomized controlled trials (RCTs) comparing the efficacy of vitrectomy combined with or without anti-VEGF therapy for PDR were retrieved from databases including PUBMED, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) and Web of Science. The retrieval time was from the establishment of the databases to July 2020. According to the inclusion and exclusion criteria, the literature was selected, then data extraction and quality evaluation was completed. Primary evaluation measures included postoperative incidence of retinal detachment, central retinal thickness (CRT), and best corrected visual acuity (BCVA).

• **RESULTS:** In this article, 11 randomized controlled studies (880 eyes) were included. Meta-analysis results showed that the incidence of retinal detachment after vitrectomy was significantly lower in PDR patients who received anti-VEGF injection before vitrectomy than in patients who did not receive anti-VEGF injection [Risk ratio (RR) = 0.39, 95% Confidence interval (CI) 0.22 to 0.71, $P = 0.002$]. There were significant differences in the incidence of retinal detachment after vitrectomy between the anti-VEGF group and the non-VEGF group in both Asian and non-Asian populations (Asian: $RR = 0.20, 95\% CI 0.05$ to $0.87, P = 0.03$; Non-Asian: $RR = 0.46, 95\% CI 0.24$ to $0.89, P = 0.02$). The central retinal thickness of PDR patients who received preoperative anti-VEGF therapy

was significantly lower than that of patients who did not receive anti-VEGF therapy 3 and 6mo after PPV ($MD = -78.49$, $95\%CI -94.81$ to -62.17 , $P < 0.00001$. $MD = -39.62$, $95\%CI -48.44$ to -30.80 , $P < 0.00001$). The BCVA at 6mo after PPV in PDR patients with preoperative anti-VEGF treatment was better than that in patients without preoperative anti-VEGF treatment ($MD = -0.16$, $95\%CI -0.21$ to -0.10 , $P < 0.00001$).

• **CONCLUSION:** Anti-VEGF injection before PPV can effectively reduce the incidence of retinal detachment, alleviate postoperative macular edema, reduce the central retinal thickness, and improve BCVA in PDR patients.

• **KEYWORDS:** anti-VEGF; vitrectomy; proliferative diabetic retinopathy; retinal detachment; central retinal thickness; best corrected visual acuity

Citation: Hu WQ, Ji XP, Zhou XB, *et al.* Meta-analysis of long-term efficacy of vitrectomy combined with anti-VEGF in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(6):1040-1046

0 引言

增殖性糖尿病性视网膜病变(PDR)主要表现为玻璃体出血、新生血管形成、纤维血管增殖和牵拉性视网膜脱离。如若不及时治疗,可导致视力进一步下降甚至失明。平坦部玻璃体切除手术(PPV)是PDR患者的主要治疗方法,包括清除玻璃体积血、去除纤维血管膜和解除玻璃体视网膜牵引。然而,PDR患者在PPV术中及术后可能会出现多种并发症,如术中出血、医源性视网膜裂孔、术后出血、视网膜脱离、新生血管性青光眼等,导致预后不理想。近年来,大量临床研究证明PDR患者PPV术前给予抗血管内皮生长因子(VEGF)药物治疗,可有效减少PDR患者手术时间,降低术中出血、医源性视网膜裂孔等并发症发生率,减少术中电凝使用频率,降低术中对视网膜的损害;术后玻璃体出血的发生率也显著降低^[1-4]。然而,关于PPV术前行抗VEGF治疗对PDR患者术后视网膜脱离发生率、黄斑中心凹厚度的研究并不多,很多只是小样本随机对照研究和回顾性研究,存在一定的局限性。Arevalo等^[5]研究发现,PPV联合抗VEGF治疗PDR患者术后视网膜脱离的发生率比未行抗VEGF治疗患者低,但无统计学差异($P = 0.097$)。然而,目前关于术前行抗VEGF药物治疗是否有助于降低PDR患者PPV术后视网膜脱离发生率尚无明确结论。本研究针对术前行抗VEGF治疗对PDR患者PPV术后视网膜脱离发生率、黄斑中心凹厚度、最佳矫正视力(BCVA)等远期疗效展开分析。

1 资料和方法

1.1 资料

1.1.1 检索策略 检索 PUBMED、EMBASE、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、Web of Science 等数据库建库至 2020-07-02 已正式发表的关于比较 PPV 术前是否行抗 VEGF 药物治疗 PDR 预后效果的临床随机对照试验(RCT),采用主题词与自由词相结合的检索方式,搜集检索词为“Proliferative diabetic retinopathy” OR “PDR”;“Vascular endothelial growth factors” OR “vascular endothelial growth factor” OR “anti-VEGF” OR “angiogenesis inhibitors” OR “VEGF” OR “VEGFs” OR

“ranibizumab” OR “lucentis” OR “RhuFab V2” OR “bevacizumab” OR “avastin” OR “aflibercept” OR “VEGF-Trap” OR “Conbercept”。

1.1.2 纳入标准 (1)研究对象:确诊的需要行 PPV 术治疗的 1 型或 2 型糖尿病合并 PDR 患者;(2)治疗方案:玻切组仅行 PPV 术,联合组 PPV 术前 7d 内给予玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物治疗;(3)主要评判指标:术后发生视网膜脱离情况、黄斑中心凹厚度、BCVA;(4)设计原则:遵循随机对照原则。

1.1.3 排除标准 (1)纳入患者合并新生血管性青光眼、黄斑裂孔等其他影响视力的疾病,既往有 PPV 术或玻璃体腔抗 VEGF 药物治疗史;(2)PPV 术前玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物时间超过 7d;(3)PPV 术中需要联合白内障手术等;(4)PPV 术毕及术后行玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗。

1.2 方法 由 2 名研究者按照文献纳入和排除标准独立完成文献的筛查,详细阅读符合要求的文献摘要、全文并再次筛选和核对,如果遇到分歧,讨论解决或者由第三方独立裁定,并最终确定纳入研究的文献。提取研究所需的相关数据,包括作者姓名、发表年限、样本量、年龄、干预措施、结局指标、随访时间等。另外两名研究成员使用 Cochrane 偏倚风险工具进行文献质量评价^[6]。任何差异均由审查小组中的其他调查员小组协商一致和仲裁解决。

统计学分析:采用 Review Manager 5.3 软件进行 Meta 分析。二分类变量采用相对危险度(risk ratio,RR)值作为效应指标,连续型变量采用均数差(mean difference,MD)值作为效应指标,各个效应量计算估计值和 95% 可信区间(confidence interval,CI)。采用 Q 值、 I^2 统计量对数据进行异质性检验,若 $I^2 < 50\%$ 、 $P > 0.1$,表明纳入的研究异质性无统计学意义,使用固定效应模型进行数据分析;若 $I^2 > 50\%$ 、 $P < 0.1$,表明纳入的研究异质性具有统计学意义,则使用随机效应模型进行数据分析,比较结果以森林图表示并解释说明。采用 StataSE15.1 软件进行 Egger 检验评估文献的发表偏倚。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果及质量评价 初步检索文献 4 487 篇,多次筛选后,获得可能符合条件的文献全文 118 篇。本研究指定纳入文献至少要包括 1 项主要评判指标,严格按照纳入和排除标准,最终纳入 11 篇文献^[1-3,5,7-13],涉及患眼 880 眼。文献筛选流程见图 1,纳入文献的基本特征见表 1。纳入的 11 篇 RCT 研究对 3 种不同抗 VEGF 药物进行分析,除 Modarres 等^[1]玻璃体腔注射贝伐单抗(Bevacizumab)剂量采用 2.5mg/0.1mL 外,其余研究者均给予 PDR 患者玻璃体腔注射标准剂量抗 VEGF 药物:贝伐单抗 1.25mg/0.05mL,雷珠单抗(Ranibizumab)0.5mg/0.05mL,康柏西普(Conbercept)0.5mg/0.05mL。对纳入的 11 篇 RCT 研究进行质量评价,偏倚属于中低风险,证据质量高,见图 2。

2.2 术后视网膜脱离情况 纳入文献中 8 篇文献^[1,3,5,7-9,11,13](676 眼)比较了 PPV 术前行抗 VEGF 治疗与未行抗 VEGF 治疗的 PDR 患者术后视网膜脱离发生率,见表 2。Meta 分析显示各研究间具有同质性($I^2 = 0$, $P = 0.94$),采用敏感性分析逐篇剔除文献,提示合并效应值稳健可信,见表 3,故采用固定效应模型合并数据。森林图显示 PPV 术前行抗 VEGF 治疗与未行抗 VEGF 治疗

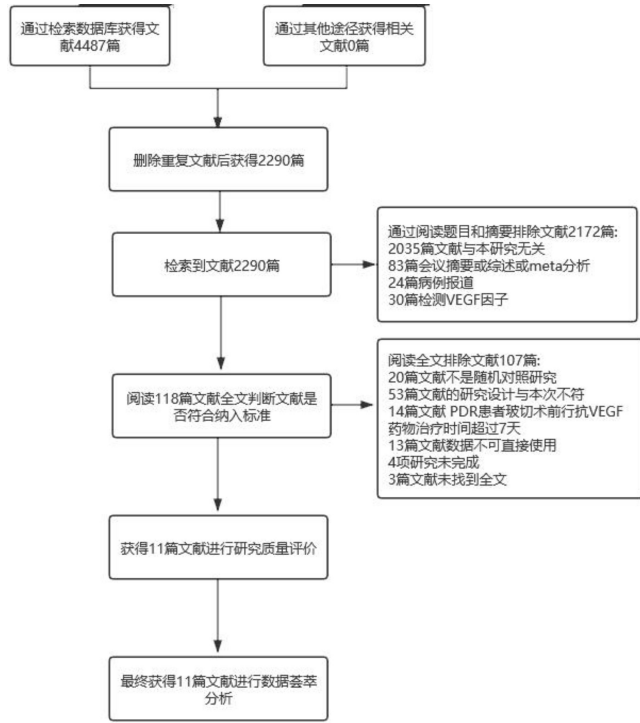


图1 文献筛选流程图。

表1 纳入文献基本特征

纳入研究	国家	例数/眼数		平均年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)		抗 VEGF 药物	抗 VEGF 治疗时间(d)	PPV 类型	随访 时间(mo)
		联合组	玻切组	联合组	玻切组				
Arevalo 2019 ^[5]	多中心	102/102	112/112	59.5±11.0	61.3±10	贝伐单抗	3~5	23G/25G/27G	12
Hernández-Da Mota 2010 ^[7]	墨西哥	20/20	20/20	55.7±9.9	55.7±7.4	贝伐单抗	2	23G	6
El-Batarny 2008 ^[8]	埃及	15/15	15/15	44±11	46±12	贝伐单抗	5~7	23G	7~18
Elwan 2013 ^[9]	埃及	50/50	50/50	61.94±5.96	61.42±5.49	贝伐单抗	7	20G	12
di Lauro 2010 ^[10]	意大利	-/24	-/24	-	-	贝伐单抗	7	20G	6
Modarres 2009 ^[1]	伊朗	22/22	18/18	55.8±11.3	53.2±11.7	贝伐单抗	3~5	20G	7
Ren 2017 ^[11]	中国	31/37	30/37	45.98±6.36	43.85±6.85	雷珠单抗	3	25G	3
Dong 2019 ^[2]	中国	60/60	60/60	57.31±5.62	56.61±5.32	雷珠单抗	3~5	25G	6
Su 2016 ^[12]	中国	18/18	18/18	-	-	康柏西普	7	23G	3
Lin 2018 ^[3]	中国	47/47	47/47	56.33±9.58	58.85±7.77	康柏西普	5~7	23G	6
Sun 2015 ^[13]	中国	28/28	28/28	52.58±2.7	57.36±3.3	雷珠单抗 康柏西普	3~5	23G	6

注:联合组:PPV 术前玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗;玻切组:仅行 PPV 术。

	Sun 2015	Ren 2017	Mota 2010	Modarres 2008	Lin 2018	Elwan 2013	El-Batarny 2008	Dong 2019	di Lauro 2010	Arevalo 2019	
Random sequence generation (selection bias)	+	+	?	+	+	+	+	+	?	+	
Allocation concealment (selection bias)	+	+	?	+	+	?	?	?	?	+	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Blinding of outcome assessment (detection bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Incomplete outcome data (attrition bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Selective reporting (reporting bias)	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+	
Other bias	?	+	?	?	?	+	+	?	+	+	

图2 纳入文献偏倚风险评估。

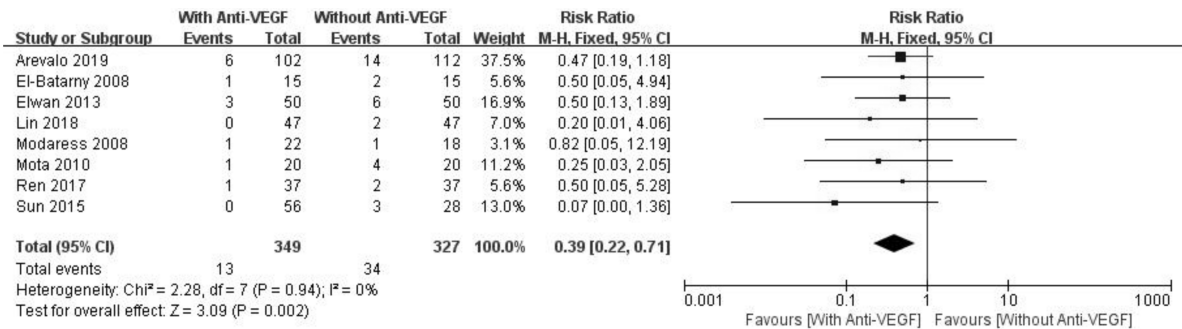


图3 术后视网膜脱离发生情况 Meta 分析森林图。

表2 术后视网膜脱离情况

纳入研究	抗 VEGF 药物	术后视网膜脱离(眼数/总眼数)	
		联合组	玻切组
Arevalo 2019 ^[5]	贝伐单抗	6/102	14/112
Hernández-Da Mota 2010 ^[7]	贝伐单抗	1/20	4/20
El-Batarny 2008 ^[8]	贝伐单抗	1/15	2/15
Elwan 2013 ^[9]	贝伐单抗	3/50	6/50
Modarres 2009 ^[1]	贝伐单抗	1/22	1/18
Ren 2017 ^[11]	雷珠单抗	1/37	2/37
Lin 2018 ^[3]	康柏西普	0/47	2/47
Sun 2015 ^[13]	雷珠单抗	0/28	
	康柏西普	0/28	3/28

注:联合组:PPV 术前玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗;玻切组:仅行 PPV 术。

表3 术后视网膜脱离敏感性分析

逐项排除研究	RR(95% CI)	P	I ²
Arevalo 2019 ^[5]	0.35(0.16,0.75)	0.90	0
El-Batarny 2008 ^[8]	0.39(0.21,0.71)	0.89	0
Elwan 2013 ^[9]	0.37(0.19,0.72)	0.90	0
Lin 2018 ^[3]	0.41(0.22,0.75)	0.92	0
Modarres 2009 ^[1]	0.38(0.21,0.70)	0.92	0
Hernández-Da Mota 2010 ^[7]	0.41(0.22,0.76)	0.92	0
Ren 2017 ^[11]	0.39(0.21,0.71)	0.89	0
Sun 2015 ^[13]	0.44(0.24,0.82)	0.99	0

的 PDR 患者术后视网膜脱离发生率差异具有统计学意义 (RR=0.39, 95% CI 0.22~0.71, P=0.002), 表明 PPV 术前行抗 VEGF 治疗可降低术后视网膜脱离发生率, 见图 3。

对亚裔^[3,11,13]和非亚裔^[1,5,7-9]患者术后视网膜脱离发生率进行亚组分析, 结果显示亚裔和非亚裔患者间无统计学异质性(I²=0, P=0.94)。3 篇文献^[3,11,13]报道了亚裔患者 PPV 联合抗 VEGF 治疗与单纯 PPV 术后视网膜脱离发生率, Meta 分析显示各研究间具有同质性(I²=0, P=0.60), 采用敏感性分析逐篇剔除文献, 提示合并效应值稳健可信, 见表 4, 因此采用固定效应模型分析。森林图显示 PPV 术前行抗 VEGF 治疗的亚裔 PDR 患者术后视网膜脱离发生率较未行抗 VEGF 治疗的患者低, 差异具有统计学意义 (RR=0.20, 95% CI 0.05~0.87, P=0.03), 见图 4。5 篇文献^[1,5,7-9]报道了非亚裔患者 PPV 联合抗 VEGF 治疗与单纯 PPV 术后视网膜脱离发生率, Meta 分析显示各研究间具有同质性(I²=0, P=0.97), 采用敏感性分析逐篇剔除文献, 提示合并效应值稳健可信, 见表 4, 因此采用固定效应模型分析。森林图显示 PPV 术前行抗

VEGF 治疗的非亚裔 PDR 患者术后视网膜脱离发生率较未行抗 VEGF 治疗的患者低, 差异具有统计学意义 (RR=0.46, 95% CI 0.24~0.89, P=0.02), 见图 4。

2.3 术后黄斑中心凹厚度 纳入文献中 2 篇文献^[3,11] (168 眼) 比较了 PPV 术前行抗 VEGF 治疗与未行抗 VEGF 治疗的 PDR 患者术后 3mo 黄斑中心凹厚度, 见表 5。Meta 分析显示各研究间有同质性 (I²=27%, P=0.24), 采用固定效应模型合并数据。森林图显示 PPV 术前行抗 VEGF 治疗与未行抗 VEGF 治疗的 PDR 患者术后 3mo 黄斑中心凹厚度差异具有统计学意义 (MD=-78.49, 95% CI -94.81~-62.17, P<0.00001), 表明 PPV 术前行抗 VEGF 治疗可有效降低术后 3mo 黄斑中心凹厚度, 见图 5。2 篇文献^[2,3] (214 眼) 比较了 PPV 术前行抗 VEGF 治疗与未行抗 VEGF 治疗的 PDR 患者术后 6mo 黄斑中心凹厚度。Meta 分析显示各研究间具有同质性 (I²=22%, P=0.26), 采用固定效应模型进行分析。森林图显示 PPV 术前行抗 VEGF 治疗与未行抗 VEGF 治疗的 PDR 患者术后 6mo 黄斑中心凹厚度差异仍具有统计学意义 (MD=-39.62, 95% CI -48.44~-30.80, P<0.00001), 表明 PPV 术前行抗 VEGF 治疗仍可有效降低术后 6mo 黄斑中心凹厚度, 见图 5。

2.4 术后最佳矫正视力 6 篇文献^[1-3, 5, 8, 10] (546 眼) 比较了 PPV 术前行抗 VEGF 治疗与未行抗 VEGF 治疗的 PDR 患者术后 6mo BCVA, 见表 6。Meta 分析显示各研究间具有异质性 (I²=57%, P=0.04), 因此采用随机效应模型进行分析。森林图显示 PPV 术前行抗 VEGF 治疗与未行抗 VEGF 治疗的 PDR 患者术后 6mo BCVA 差异具有统计学意义 (MD=-0.22, 95% CI -0.34~-0.11, P<0.0001), 表明 PPV 术前行抗 VEGF 治疗的 PDR 患者术后 BCVA 优于

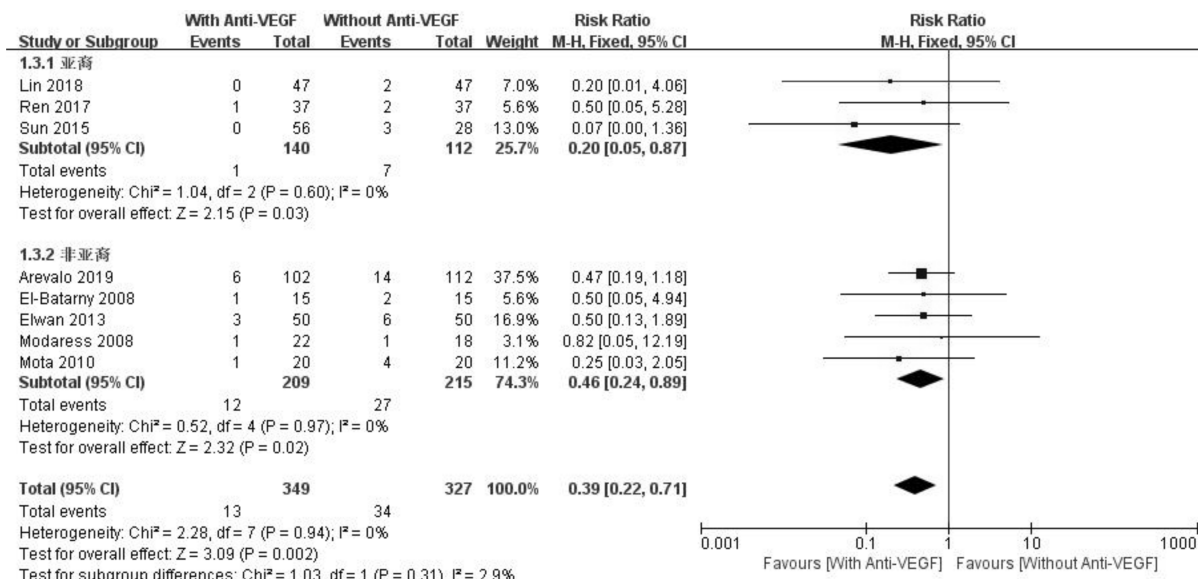


图4 亚裔与非亚裔患者术后视网膜脱离情况 Meta 分析森林图。

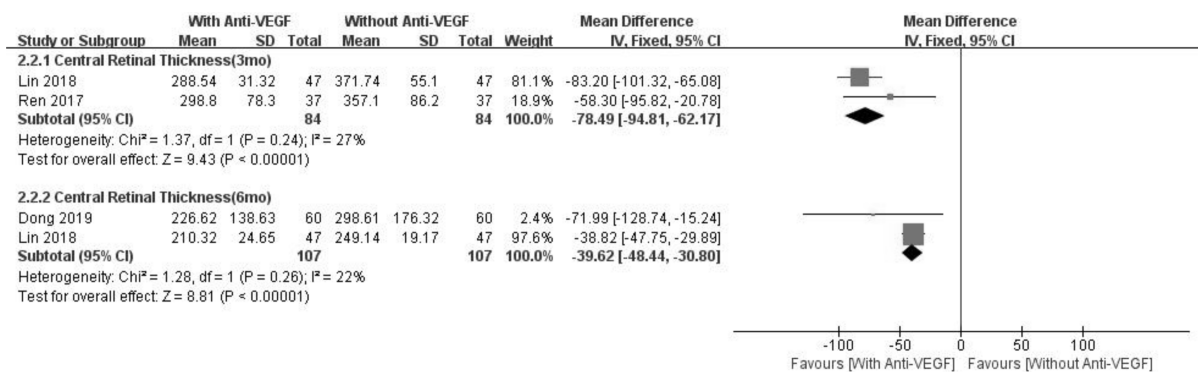


图5 术后黄斑中心凹厚度 Meta 分析森林图。

表4 亚裔与非亚裔患者术后视网膜脱离情况敏感性分析

患者	逐项排除研究	RR (95% CI)	P	I ²
亚裔	Lin 2018 ^[3]	0.20 (0.04, 1.06)	0.31	0.04
	Ren 2017 ^[11]	0.12 (0.02, 0.90)	0.64	0
	Sun 2015 ^[13]	0.33 (0.05, 2.06)	0.64	0
非亚裔	Arevalo 2019 ^[5]	0.45 (0.18, 1.14)	0.91	0
	El-Batarny 2008 ^[8]	0.46 (0.23, 0.91)	0.92	0
	Elwan 2013 ^[9]	0.45 (0.21, 0.95)	0.92	0
	Modarres2009 ^[1]	0.45 (0.23, 0.87)	0.95	0
	Hernández-Da Mota2010 ^[7]	0.50 (0.25, 1.00)	0.99	0

表5 术后黄斑中心凹厚度

纳入研究	抗 VEGF 药物	术后黄斑中心凹厚度 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)	
		联合组	玻切组
Arevalo 2019 ^[5]	贝伐单抗	334.50 ± 109.20	345.50 ± 119.20
Ren 2017 ^[11]	雷珠单抗	298.80 ± 78.30	357.10 ± 86.20
Dong 2019 ^[2]	雷珠单抗	226.62 ± 138.63	298.61 ± 176.32
Lin 2018 ^[3]	康柏西普	288.54 ± 31.32	371.74 ± 55.10
		210.32 ± 24.65	249.14 ± 19.17

注:联合组:PPV 术前玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗;玻切组:仅行 PPV 术。

表6 术后最佳矫正视力

纳入研究	抗 VEGF 药物	术后 BCVA ($\bar{x} \pm s, \text{LogMAR}$)	
		联合组	玻切组
Arevalo 2019 ^[5]	贝伐单抗	0.60 ± 0.48	0.70 ± 0.31
El-Batarny 2008 ^[8]	贝伐单抗	0.75 ± 0.68	0.91 ± 0.67
di Lauro 2010 ^[10]	贝伐单抗	0.78 ± 1.00	1.20 ± 1.40
Modarres 2009 ^[1]	贝伐单抗	1.10 ± 0.40	1.40 ± 0.30
Dong 2019 ^[2]	雷珠单抗	0.86 ± 0.24	1.32 ± 0.75
Lin 2018 ^[3]	康柏西普	0.82 ± 0.15	0.98 ± 0.19

注:联合组:PPV 术前玻璃体腔注射抗 VEGF 药物治疗;玻切组:仅行 PPV 术。

未行抗 VEGF 治疗的患者,见图 6。采用敏感性分析逐篇剔除文献,发现 Dong 2019^[2] 研究是异质性的来源,见表 7。剔除 Dong 2019^[2] 研究后,Meta 分析显示剩余 5 篇

文献合并效应值稳健可信,采用固定效应模型合并统计量。森林图显示 PPV 术前行抗 VEGF 治疗的 PDR 患者术

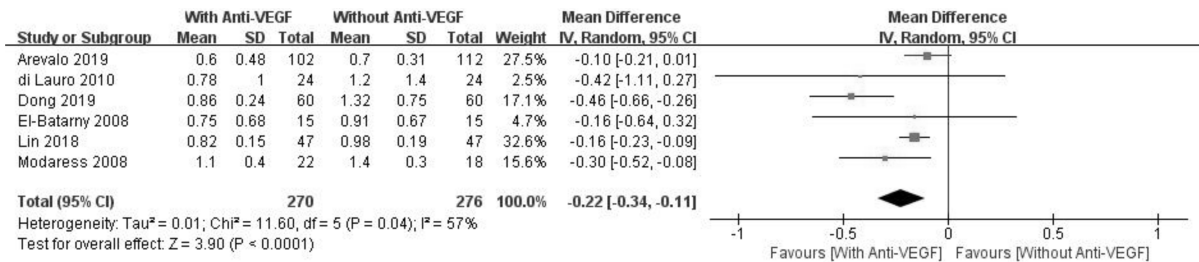


图6 术后 BCVA Meta 分析森林图(敏感性分析前)。

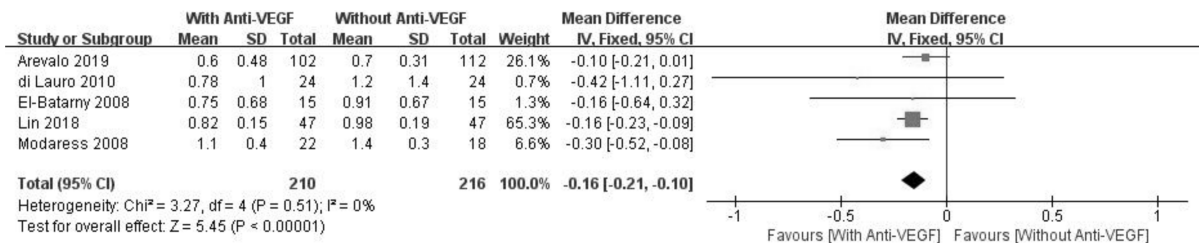


图7 术后 BCVA Meta 分析森林图(敏感性分析后)。

表7 术后最佳矫正视力敏感性分析

逐项排除研究	MD(95%CI)	P	I ²
Arevalo 2019 ^[5]	-0.28(-0.43, -0.12)	0.06	0.56
di Lauro 2010 ^[10]	0.22(-0.34, -0.1)	0.03	0.64
Dong 2019 ^[2]	-0.16(-0.21, -0.10)	0.51	0
El-Batarny 2008 ^[8]	-0.23(-0.35, -0.11)	0.02	0.65
Lin 2018 ^[3]	-0.27(-0.45, -0.08)	0.03	0.64
Modarres 2009 ^[11]	-0.21(-0.34, -0.08)	0.04	0.61

后 6mo BCVA 优于未行抗 VEGF 治疗的患者 ($MD = -0.16, 95\%CI -0.21 \sim -0.10, P < 0.00001$), 见图 7, 与之前结果一致, 因此 Dong 2019^[2] 研究的异质性对结果分析影响较小。

2.5 发表偏倚 采用 StataSE15.1 软件 Egger 检验进行发表偏倚分析, 结果显示术后发生视网膜脱离情况、黄斑中心凹厚度、BCVA 发表偏倚 P 值分别为 0.255、0.202、0.530, 提示分析结果不存在发表偏倚。

3 讨论

PDR 由于微血管异常导致视网膜缺血、缺氧, 诱导 VEGF 高表达, 高浓度的 VEGF 刺激视网膜新生血管生成, 毛细血管渗漏增加, 引起糖尿病性黄斑水肿、玻璃体体积血、纤维血管膜增生、牵拉性视网膜脱离等, 出现严重视力障碍。术前玻璃体腔内注射抗 VEGF 药物可有效降低玻璃体腔 VEGF 水平, 抑制炎症因子活动, 从而减少视网膜血管渗漏, 促使新生血管消退, 继而降低术中出血的风险, 有助于术中增殖膜的剥离^[14-15]。El-Sabagh 等^[16] 对不同时间段玻璃体腔注射抗 VEGF 药物后的增殖膜进行组织学分析发现, 增殖膜上新生血管成分不断减少, 收缩成分(肌动蛋白、胶原蛋白)显著增加, 并逐渐转为促纤维化, 尤其在药物注射后 10d 的转变尤为明显。Ishikawa 等^[17] 研究指出, 玻璃体腔注射抗 VEGF 药物 7d 后可能会加重视网膜新生血管纤维化, 导致牵拉性视网膜脱离。但目前对于围手术期注射抗 VEGF 药物的最佳时机仍有争议^[18], 本研究仅纳入注药 7d 内行 PPV 术的研究, 尽量避免因注药时机不同对临床预后的影响。

本研究对 PDR 患者 PPV 术后视网膜脱离的发生情

况进行荟萃分析, 合并数据后显示没有异质性, 结果表明术前抗 VEGF 治疗可减少 PDR 患者 PPV 术后视网膜脱离的发生。然而这一结果与既往部分研究^[3,5,19] 结果明显不同, 上述研究认为术前抗 VEGF 治疗与不抗 VEGF 治疗 PPV 术后视网膜脱离发生率没有显著性差异。出现这种结果可能是因为上述研究纳入的病例较少, 视网膜脱离发生率低, 统计学差异并不是很明显。本研究纳入多项 RCT 研究数据进行荟萃分析得出的结论更具说服力。分析其作用机制可能是抗 VEGF 治疗抑制 VEGF 表达, 减少新生血管生成, 降低了 PDR 患者术后早期和晚期出血的风险, 抑制纤维血管膜再增殖, 减少增殖膜因进一步牵拉而引起的视网膜脱离发生。

本研究对术后 3、6mo 黄斑中心凹厚度进行 Meta 分析发现, PPV 术前行抗 VEGF 治疗的 PDR 患者术后黄斑中心凹厚度持续低于未行抗 VEGF 治疗的患者, 表明 PPV 术前行抗 VEGF 治疗可有效缓解 PDR 患者术后黄斑水肿情况, 并且发挥作用时间至少持续 6mo 以上。段松岚等^[20] 研究也得到相同结论。抗 VEGF 药物通过降低眼内 VEGF 浓度, 抑制新生血管生成, 同时降低血管的通透性, 血管渗出减少, 促进水肿吸收, 表现为黄斑中心凹厚度降低, 黄斑区视网膜形态显著改善, 有效减轻了术后视力低下等不适症状的发生。

Murakami 等^[21] 和 Uji 等^[22] 研究发现, PDR 患者 PPV 术后 6mo 视力低下与黄斑中心凹光感受器损伤明显相关。De 等^[23] 进一步研究揭示抗 VEGF 药物治疗可有效促进糖尿病性黄斑水肿患者中心凹光感受器损伤的修复(尤其是外界膜和椭圆体带区), 视力明显改善。这也解释了为什么在本研究中抗 VEGF 治疗患者术后 6mo BCVA 改善尤为明显。一方面, 抗 VEGF 药物的使用有助于 PDR 新生血管消退, 降低术中出血风险, 改善手术视野, 易于增殖膜剥离, 减少术中医源性裂孔的发生和电凝使用频率, 使术中视网膜损伤大大降低。另一方面, 抗 VEGF 药物也缓解了 PDR 患者术后黄斑水肿, 并促进中心凹光感受器的恢复。

本研究也存在一定的局限性, 我们对筛查到的文献进行了严格筛选, 尽可能保证纳入文献的同质性, 由于 PPV

术后发生视网膜脱离的情况较为罕见,需要较长随访期,相关研究较少,故纳入的 RCT 研究数量有限,但是为 Meta 分析提供了比单独报告更有力的证据。许多临床研究也发现,贝伐单抗、雷珠单抗和康柏西普三种抗 VEGF 药物在 PDR 患者 PPV 术中及术后的疗效基本一样^[13,24-26],所以本研究未对三种抗 VEGF 药物进行亚组分析。受到纳入研究数量的限制,仅对视网膜脱离发生率进行了人种分析。同时,本研究也存在发表偏倚的可能性。因此,仍需要长期随访的随机对照研究进一步验证本研究结论。

综上所述,PPV 术前行抗 VEGF 治疗可有效减少 PDR 患者术后视网膜脱离的发生,降低黄斑中心凹厚度,缓解术后黄斑水肿,提高视力,但玻璃体腔注射抗 VEGF 药物的时间和剂量仍需要进一步探究。

参考文献

- 1 Modarres M, Nazari H, Falavarjani KG, et al. Intravitreal injection of bevacizumab before vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol* 2009; 19(5): 848-852
- 2 董晓. 雷珠单抗对 PDR 患者玻璃体切割术后疗效的影响. *国际眼科杂志* 2019; 19(5): 809-812
- 3 林绍冰. PPV 术前玻璃体腔注射康柏西普对 PDR 患者并发症和视力恢复的影响. *国际眼科杂志* 2018; 18(5): 919-921
- 4 Aleman I, Castillo Velazquez J, Rush SW, et al. Ziv-aflibercept versus bevacizumab administration prior to diabetic vitrectomy: a randomised and controlled trial. *Br J Ophthalmol* 2019; 103(12): 1740-1746
- 5 Arevalo JF, Lasave AF, Kozak I, et al. Preoperative Bevacizumab for Tractional Retinal Detachment in Proliferative Diabetic Retinopathy: a Prospective Randomized Clinical Trial. *Am J Ophthalmol* 2019; 207: 279-287
- 6 The Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions (Version 5.1.0). <http://handbook.cochrane.org>
- 7 Hernández - Da Mota SE, Nuñez - Solorio SM. Experience with intravitreal bevacizumab as a preoperative adjunct in 23-G vitrectomy for advanced proliferative diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol* 2010; 20(6): 1047-1052
- 8 El - Batarny AM. Intravitreal bevacizumab as an adjunctive therapy before diabetic vitrectomy. *Clin Ophthalmol* 2008; 2(4): 709-716
- 9 Elwan MM, Ghanem AA, Abousamra WA. Outcome of a single intravitreal bevacizumab injection on the visual acuity and course of pars Plana vitrectomy in proliferative diabetic retinopathy. *Curr Eye Res* 2013 [Online ahead of print]
- 10 di Lauro R, de Ruggiero P, di Lauro R, et al. Intravitreal bevacizumab for surgical treatment of severe proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248(6): 785-791
- 11 任辉. 玻璃体腔注射 Ranibizumab 联合 25G+微创玻璃体视网膜术治疗严重 PDR. *国际眼科杂志* 2017; 17(8): 1508-1511
- 12 Su L, Ren X, Wei H, et al. Intravitreal conbercept (kh902) for

- surgical treatment of severe proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2016; 36(5): 938-943
- 13 孙梅, 李明新. 糖尿病视网膜膜变围手术期的抗 VEGF 研究. *国际眼科杂志* 2015; 15(10): 1772-1774
- 14 Li B, Li MD, Ye JJ, et al. Vascular endothelial growth factor concentration in vitreous humor of patients with severe proliferative diabetic retinopathy after intravitreal injection of conbercept as an adjunctive therapy for vitrectomy. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133(6): 664-669
- 15 Al Kahtani E, Xu Z, Al Rashaed S, et al. Vitreous levels of placental growth factor correlate with activity of proliferative diabetic retinopathy and are not influenced by bevacizumab treatment. *Eye (Lond)* 2017; 31(4): 529-536
- 16 El - Sabagh HA, Abdelghaffar W, Labib AM, et al. Preoperative intravitreal bevacizumab use as an adjuvant to diabetic vitrectomy: histopathologic findings and clinical implications. *Ophthalmology* 2011; 118(4): 636-641
- 17 Ishikawa K, Honda S, Tsukahara Y, et al. Preferable use of intravitreal bevacizumab as a pretreatment of vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond)* 2009; 23(1): 108-111
- 18 Feng J, Li B, Wen J, et al. Preoperative timing of intravitreal bevacizumab injection for proliferative diabetic retinopathy patients. *Ophthalmic Res* 2018; 60(4): 250-257
- 19 Chen HJ, Wang CG, Dou HL, et al. Effect of intravitreal ranibizumab pretreatment on vitrectomy in young patients with proliferative diabetic retinopathy. *Ann Palliat Med* 2020; 9(1): 82-89
- 20 段松岗, 沙亚飞, 王训刚. 康柏西普联合玻璃体切除术治疗进展型糖尿病性视网膜病变的疗效研究. *中国医药科学* 2019; 9(9): 229-232
- 21 Murakami T, Uji A, Ogino K, et al. Macular morphologic findings on optical coherence tomography after microincision vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2015; 59(4): 236-243
- 22 Uji A, Murakami T, Suzuma K, et al. Influence of Vitrectomy Surgery on the Integrity of Outer Retinal Layers in Diabetic Macular Edema. *Retina* 2018; 38(1): 163-172
- 23 De S, Saxena S, Kaur A, et al. Sequential restoration of external limiting membrane and ellipsoid zone after intravitreal anti-VEGF therapy in diabetic macular oedema. *Eye (Lond)* 2020 [Online ahead of print]
- 24 尹妮, 赵帅, 朱红娜. 康柏西普和雷珠单抗联合玻璃体切除术治疗 PDR 的疗效比较. *国际眼科杂志* 2017; 17(7): 1300-1302
- 25 Cui J, Chen H, Lu H, et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Conbercept, Ranibizumab, and Triamcinolone on 23-Gauge Vitrectomy for Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy. *J Ophthalmol* 2018; 2018: 4927259
- 26 Pakzad-Vaezi K, Albani DA, Kirker AW, et al. A randomized study comparing the efficacy of bevacizumab and ranibizumab as pre-treatment for pars plana vitrectomy in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014; 45(6): 521-524