

Meta分析

DOI:10.11699/cyxb20131217

贝伐单抗辅助玻璃体切除术治疗增生性糖尿病视网膜病变疗效的系统评价

计 岩, 赵 敏

(重庆医科大学附属第一医院眼科, 重庆市眼科学重点实验室, 400016 重庆)

【摘要】目的:系统评价贝伐单抗辅助玻璃体切除术(pars plana vitrectomy, PPV)治疗增生性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)的疗效。**方法:**计算机检索 Cochrane Library、Medline、Embase、中国生物医学文献数据库(CBM)、中文科技期刊数据库(VIP)、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数字化期刊全文数据库, 查找以贝伐单抗辅助 PPV 治疗 PDR 的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)或对照试验, 对纳入的实验进行质量评价, 采用 Rev Man 5.1 软件进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 7 项 RCTs, 包括 319 只眼(实验组:167 只眼, 对照组:152 只眼)。Meta 分析结果提示, 实验组术后视力恢复程度较对照组好($OR=-0.37$, $95\%CI=-0.45\sim-0.30$, $P=0.000$)且手术时间较短($MD=-17.37$, $95\%CI=-29.32\sim-5.42$, $P=0.004$)。实验组术中出血、电凝次数、医源性视网膜裂孔等发生例数较对照组少, 术中出血($OR=0.06$, $95\%CI=0.02\sim0.18$, $P=0.000$);电凝次数($OR=0.07$, $95\%CI=0.02\sim0.22$, $P=0.000$)医源性视网膜裂孔($MD=-17.37$, $95\%CI=-29.32\sim-5.42$, $P=0.003$);术后玻璃体再积血较对照组少($OR=0.36$, $95\%CI=0.20\sim0.64$, $P=0.000$);术后视网膜脱离, 眼压升高两组无差异[视网膜脱离($OR=0.35$, $95\%CI=0.12\sim1.01$, $P=0.050$);眼压升高($OR=0.48$, $95\%CI=0.18\sim1.23$, $P=0.130$)]。**结论:**贝伐单抗辅助 PPV 治疗 PDR 疗效较单一 PPV 治疗好, 并且可以减少术中、术后并发症。

【关键词】贝伐单抗;玻璃体切除术;糖尿病视网膜病变;Meta 分析;系统评价

【中国图书分类法分类号】R774.1;R587.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-11-09

Efficacy of pars plana vitrectomy assisted by bevacizumab in the treatment of proliferative diabetic retinopathy: a systematic review

Ji Yan, ZHAO Min

(Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University,
Chongqing Key Laboratory of Ophthalmology)

【Abstract】Objective: To evaluate the efficacy of pars plana vitrectomy (PPV) assisted by bevacizumab in the treatment of proliferative diabetic retinopathy (PDR). **Methods:** Databases of Cochrane Library, Medline, Embase, Chinese Biomedical Literature Database (CBM), VIP, CNKI, Wanfang Digital Journals were searched for randomized controlled trials (RCTs) or comparative study of bevacizumab adjuvant PPV in treatment of PDR. Quality of enrolled literatures was assessed and software of Rev Man 5.1 was employed to conduct Meta analysis. **Results:** A total of 8 RCTs were included, including 319 eyes (experimental group: 167 eyes, control group: 152 eyes). Meta analysis results suggested that the experimental group had better visual acuity recovery ($OR=-0.37$, $95\%CI=-0.45$ to -0.30 , $P=0.000$) and shorter mean operation time than controls ($MD=-17.37$, $95\%CI=-29.32$ to -5.42 , $P=0.004$). Moreover, cases having less intraoperative bleeding ($OR=0.06$, $95\%CI=0.02$ to 0.18 , $P=0.000$), endodiathermy frequency ($OR=0.07$, $95\%CI=0.02$ to 0.22), $P=0.000$), iatrogenic retinal tear ($MD=-17.37$, $95\%CI=-29.32$ to -5.42 , $P=0.004$) and recurrent vitreous hemorrhage ($OR=0.36$, $95\%CI=0.20$ to 0.64 , $P=0.000$) were fewer in experiment group than in control group. There was no significant differences in retinal detachment ($OR=0.35$, $95\%CI=0.12$ to 1.01 , $P=0.050$) and intraocular pressure ($OR=0.48$, $95\%CI=0.18$ to 1.23 , $P=0.130$) between the two groups. **Conclusions:** Bevacizumab assisted vitrectomy for PDR is more effective than single PPV treatment and it can reduce postoperative complications.

【Key words】 bevacizumab; pars plana vitrectomy; diabetic retinopathy; Meta analysis; systematic review

作者介绍: 计 岩, Email: j-yew@163.com,

研究方向: 眼科眼表疾病学。

通信作者: 赵 敏, Email: minzhao2002@yahoo.com.cn。

增生性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)是糖尿病的眼部严重并发症,是目前世界上主要的致盲性眼病之一。PDR 的治疗目前多采取玻璃体切除术(pars plana vitrectomy, PPV),然而由于术中出血、血管纤维化膜剥离困难,甚至手术后玻璃体再积血,视网膜脱离等不良事件均影响手术效果。

贝伐单抗是抗血管内皮生长因子单克隆抗体,能有效抑制新生血管形成,目前广泛应用于治疗眼部血管性病变^[1]。研究表明 PPV 术前玻璃体内注射贝伐单抗(intravitreal bevacizumab, IVB)可减少 PPV 术中出血及术后并发症的发生^[2]。但是,也有研究报道,术前 IVB 不会对术后玻璃体出血以及最终视力产生影响^[3]。本文运用 Meta 分析的方法,评价贝伐单抗辅助 PPV 治疗 PDR 的有效性和安全性,以期为临床治疗 PDR 提供证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 文献类型 前瞻性随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)或对照试验。

1.1.2 研究对象 ①糖尿病诊断符合研究进行时国际公认的糖尿病诊断标准(WHO 1980 年、ADA 1997 年或 WHO 1999 年);②专业眼科医师行眼底检查或眼底血管荧光造影后诊断为 PDR;③排除标准:试验组和对照组的差别除了是否用贝伐单抗以外,还存在其它差别。

1.1.3 干预措施 试验组为 IVB+PPV 治疗,对照组为 PPV 治疗。

1.1.4 结局指标 ①术后最佳矫正视力(best-corrected visual acuity, BCVA);②平均手术时间;③术中出血;④医源性视网膜裂孔;⑤术后玻璃体积血;⑥眼压;⑦术后视网膜脱离。

1.2 文献检索

参考 Cochrane 协作网制定的 RCTs 检索策略,以“bevacizumab”、“diabetic retinopathy”、“pars plana vitrectomy”、“贝伐单抗”、“糖尿病视网膜病变”、“玻璃体切除术”为检索词并合并不同的检索方式,检索 Cochrane Library(2012.3)、Medline(1964–2012.3)、Embase(1974–2013.3)、中国生物医学文献数据库(CBM)(1978–2012.3)、中文科技期刊数据库(VIP)(1989–2012.3)、中国期刊全文数据库(CNKI)(1979–2012.3)、万方数字化期刊全文数据库(1997–2012.3)。

1.3 文献质量评价和资料提取

根据 Cochrane Reviewer's Handbook 5.1 推荐的质量评价标准评价纳入研究的质量:①随机方法是否正确;②是否有隐藏方案;③是否采用盲法;④是否描述失访、退出,若有失访或退出时是否进行意向性分析(intention to treat, ITT)。若以上 4 条均满足为 A 级,若 1 条或 1 条以上为不清楚为 B 级,若 1 条或 1 条以上为不正确为 C 级。由 2 名评价员独立

对文献进行质量评价并提取资料,交叉核对确保结果一致性,通过协商或由第 3 位研究者解决分歧。按照研究设计的制定资料提取表,主要包括:研究标题,第 1 作者,平均年龄,性别构成,纳入排除标准,干预措施,基线情况,随机方法,盲法,分配隐藏,ITT 以及结局指标。

1.4 统计学分析

采用 Cochrane 协作网提供的 Rev Man 5.1 软件进行统计分析,计数资料采用比数比(odds ratio, OR)为分析指标,计量资料采用均数差(mean difference, MD)为分析指标。采用检验分析各研究间的异质性。如无异质性时($P < 50\%$),采用固定效应模型。如各研究间有异质性($P > 50\%$),分析异质性来源,采用随机效应模型进行合并分析。

2 结果

2.1 检索结果

初筛出相关文献 461 篇,经阅读文题、摘要,排除普通综述与本次研究不相关的文献 439 篇。对剩余 22 篇文献查找原文,排除未达到纳入标准的文献以及质量较差的文献。最终纳入 8 项研究,共 319 只眼(实验组:167 只眼,对照组:152 只眼)。文献检索流程及结果详见图 1。纳入文献的基本特征详见表 1。

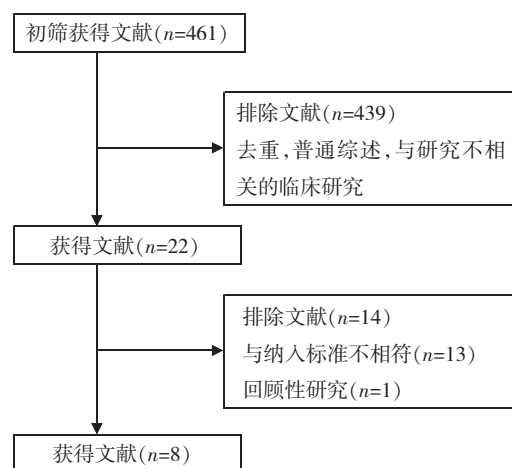


图 1 文献检索流程及结果

Fig.1 Process of literature screening and results

2.2 文献方法学质量评价

8 个纳入的研究中,5 项研究均提及了随机分组,其中一项描述了随机方法,3 项研究为非随机对照研究。2 项研究提及了盲法,均未描述具体方法。5 项研究质量分级为 B 级,3 项质量分级为 C 级。纳入研究的方法学质量评价详见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 术后 BCVA 共有 3 项研究^[2,5-6]报道了两组术后最佳矫正视力,经异质性检验($P=0.790, I^2=0\%$),各研究无异质性,采用固定效应模型进行 Meta 分析,详见图 2。Meta 分析结果显示,实验组的术后视力改善程度优于对照组($OR=-0.37, 95\%CI=-0.45\sim-0.30, P=0.000$)。

2.3.2 平均手术时间 共 6 项研究^[2,5-9]报道了 2 组平均手术

时间,经异质性检验($P=0.002$, $I^2=74\%$),各研究间存在异质性,采用随机效应模型进行 Meta 分析,详见图 3。Meta 分析结果显示,实验组的平均手术时间较对照组短($MD=-17.37$,

$95\%CI=-29.32\sim-5.42$, $P=0.004$)。

2.3.3 术中并发症 共 7 项研究^[4-10]报道了 2 组术中出血例数,经异质性检验($P=0.008$, $I^2=65\%$),各研究间有异质性,采

表 1 纳入文献的基本特征

Tab.1 Characteristics of included trials

纳入研究	例数(n)		干预措施				结局指标
	实验组	对照组	实验组	术前注射时间(d)	剂量(mg)	对照组	
Ahmadiieh 2009 ^[4]	35	33	IVB+PPV	7	1.25	PPV	③④⑤⑦
Raffaello di Lauro 2010 ^[5]	24	24	IVB+PPV	7	1.25	PPV	①②③④⑤
Hernandez-Da 2010 ^[6]	20	20	IVB+PPV	2	1.25	PPV	①②③④⑤⑥
Modarres 2009 ^[2]	22	18	IVB+PPV	3~5	2.5	PPV	①②⑤⑥
Rizzo 2008 ^[7]	11	11	IVB+PPV	5~7	1.25	PPV	②③④
Yang 2008 ^[8]	21	20	IVB+PPV	7~9	1.25	PPV	②③⑦
Yeh 2009 ^[9]	24	16	IVB+PPV	7~9	1.25	PPV	②③⑤⑥⑦
许 菲 2010 ^[10]	10	10	IVB+PPV	7	1.25	PPV	③④⑥

注:①BCVA;②平均手术时间;③术中出血;④医源性视网膜裂孔;⑤术后玻璃体积血;⑥术后视网膜脱离;⑦眼压升高

表 2 纳入研究的质量评价

Tab.2 Evaluation on quality evaluation of included trials

纳入研究	质量评价						质量等级
	随机分配	分配隐藏	盲法	基线一致性	ITT分析	失访和退出	
Ahmadiieh 2009 ^[4]	随机数字表	不清楚	双盲	好	有	报道	B
Raffaello di Lauro 2010 ^[5]	不清楚	不清楚	不清楚	好	有	报道	B
Hernandez-Da 2010 ^[6]	不清楚	不清楚	不清楚	好	有	报道	B
Modarres 2009 ^[2]	不清楚	不清楚	双盲	好	有	报道	B
Rizzo 2008 ^[7]	不清楚	不清楚	不清楚	好	有	报道	B
Yang 2008 ^[8]	未使用	不清楚	不清楚	好	有	报道	C
Yeh 2009 ^[9]	未使用	不清楚	不清楚	好	有	报道	C
许 菲 2010 ^[10]	未使用	不清楚	不清楚	好	有	报道	C

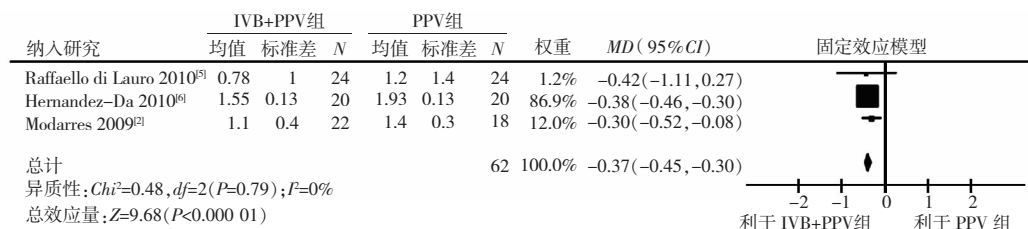


图 2 IVB 辅助 PPV 与单一 PPV 治疗 PDR 术后 BCVA 比较的 Meta 分析

Fig.2 Postoperative BCVA between vitrectomy and vitrectomy with IVB in the treatment of PDR

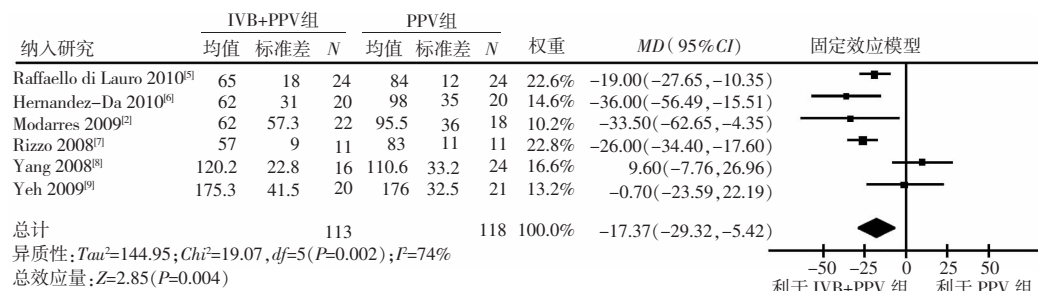


图 3 IVB 辅助 PPV 与单一 PPV 治疗 PDR 平均手术时间比较的 Meta 分析

Fig.3 Mean operation time between vitrectomy and vitrectomy with IVB in the treatment of PDR

用随机效应模型进行 Meta 分析, 详见图 4。Meta 分析结果显示, 实验组的术中出血少于对照组 ($OR=0.06, 95\%CI=0.02\sim0.18, P=0.000$)。有 3 项研究^[5,7,10]报道了 2 组术中电凝次数, 经异质性检验 ($P=0.950, I^2=0\%$), 各研究间无异质性, 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 详见图 5。Meta 分析结果显示, 实验组术中电凝次数较对照组少 ($OR=0.07, 95\%CI=0.02\sim0.22, P=0.000$)。有 5 项研究^[4-7,10]报道了 2 组术中出现医源性视网膜裂孔的例数, 经异质性检验 ($P=0.390, I^2=2\%$), 各研究间无异质性, 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 详见图 6。Meta 分析结果显示, 实验组术中发生医源性视网膜脱离少于对照组 ($MD=-17.37, 95\%CI=-29.32\sim-5.42, P=0.003$)。

2.3.4 术后并发症 共 6 项研究^[2,4-6,8-9]报道了 2 组术后玻璃体再积血例数, 经异质性检验 ($P=0.230, I^2=27\%$), 各研究间无异质性, 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 详见图 7。Meta

分析结果显示, 实验组的术后玻璃体再积血发生少于对照组 ($OR=0.36, 95\%CI=0.20\sim0.64, P=0.000$)。共 4 项研究^[2,6,9-10]报道了 2 组术后视网膜脱离例数, 经异质性检验 ($P=0.840, I^2=0\%$), 各研究间无异质性, 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 详见图 8。Meta 分析结果显示, 2 组比较无统计学差异 ($OR=0.35, 95\%CI=0.12\sim1.01, P=0.050$)。共 3 项研究^[4,8-9]报道了 2 组术后眼压升高例数, 经异质性检验 ($P=0.140, I^2=48\%$), 各研究间无异质性, 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 详见图 9。Meta 分析结果显示, 2 组比较无统计学差异 ($OR=0.48, 95\%CI=0.18\sim1.23, P=0.130$)。

2.4 发表的偏倚检测

以纳入文献术中出血做倒漏斗图进行分析 (图 10), 所选的文献在图中分布不对称, 表明可能存在发表偏倚。这可能是阴性结果的实验未发表所致。

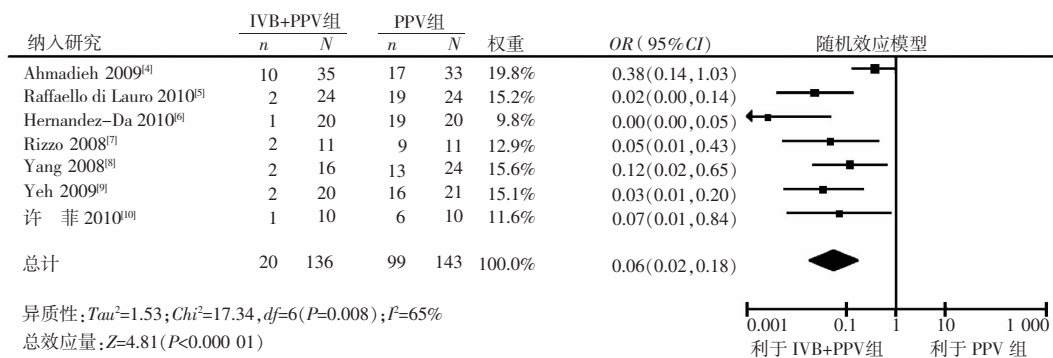


图 4 IVB 辅助 PPV 与单一 PPV 治疗 PDR 术中出血比较的 Meta 分析

Fig.4 Intraoperative bleeding between vitrectomy and vitrectomy with IVB in the treatment of PDR

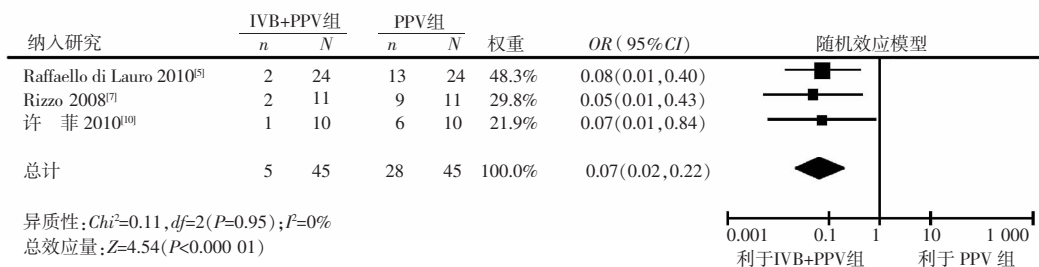


图 5 IVB 辅助 PPV 与单一 PPV 治疗 PDR 术中电凝次数比较的 Meta 分析

Fig.5 Intraoperative endodiathermy frequency between vitrectomy and vitrectomy with IVB in the treatment of PDR

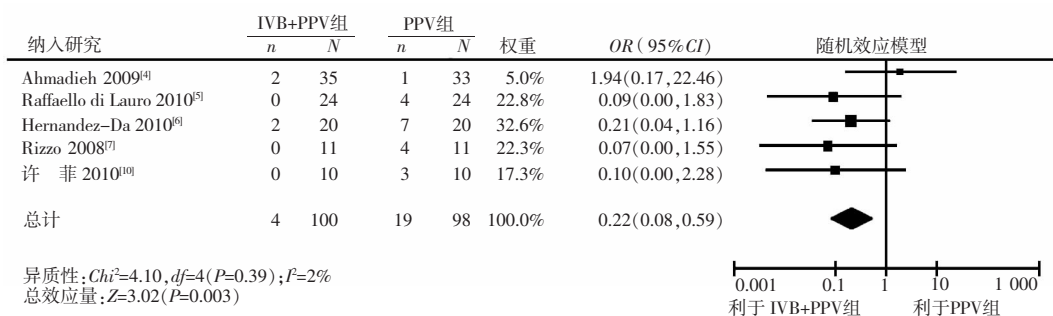


图 6 IVB 辅助 PPV 与单一 PPV 治疗 PDR 术中发生医源性视网膜裂孔比较的 Meta 分析

Fig.6 Intraoperative iatrogenic retinal tear between vitrectomy and vitrectomy with IVB in the treatment of PDR

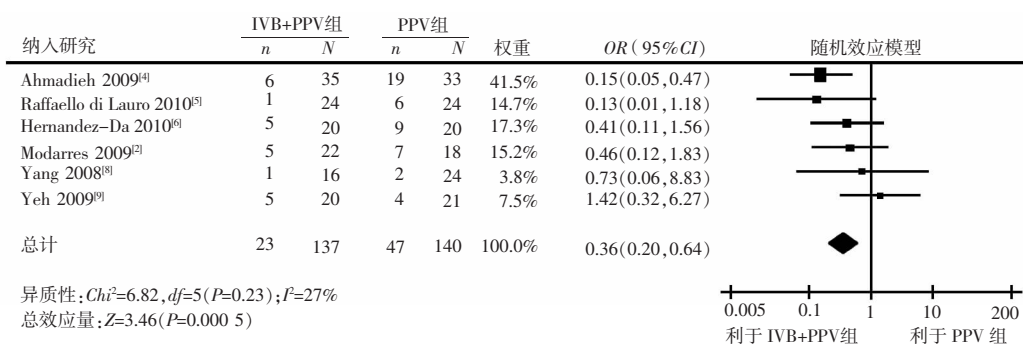


图 7 IVB 辅助 PPV 与单一 PPV 治疗 PDR 术后玻璃体再积血比较的 Meta 分析

Fig.7 Postoperative recurrent vitreous haemorrhage between vitrectomy and vitrectomy with IVB in the treatment of PDR

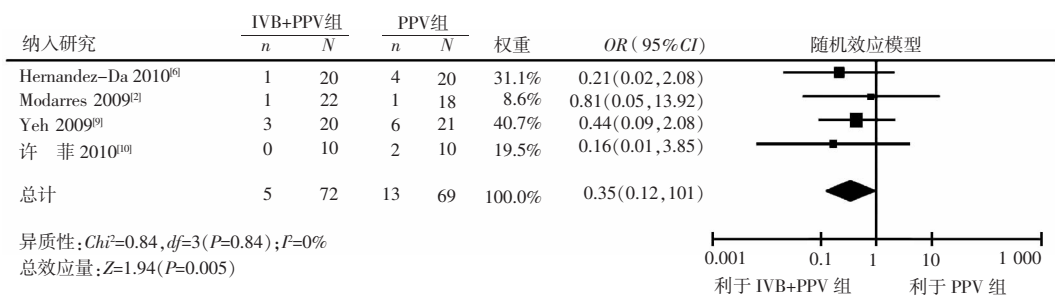


图 8 IVB 辅助 PPV 与单一 PPV 治疗 PDR 术后视网膜脱离比较的 Meta 分析

Fig.8 Postoperative retinal detachment between vitrectomy and vitrectomy with IVB in the treatment of PDR

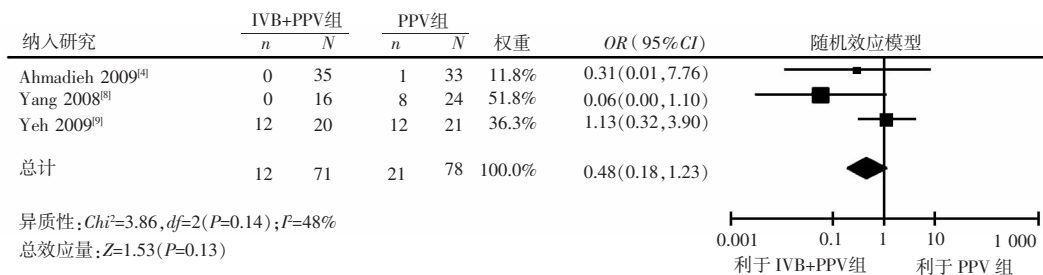


图 9 IVB 辅助 PPV 与单一 PPV 治疗 PDR 术后眼压升高比较的 Meta 分析

Fig.9 Postoperative intraocular pressure between vitrectomy and vitrectomy with IVB in the treatment of PDR

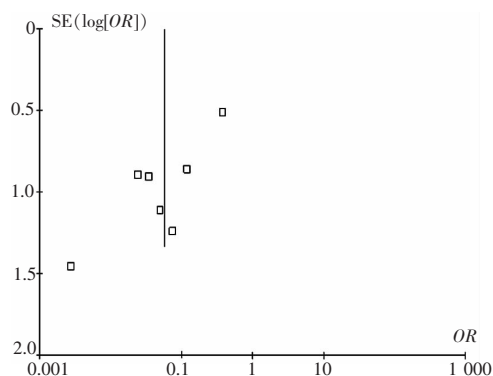


图 10 贝伐单抗辅助 PPV 与单一 PPV 治疗 PDR 术中出血比较的漏斗图

Fig.10 Funnel plot of intraoperative bleeding between vitrectomy and vitrectomy with intravitreal bevacizumab in the treatment of PDR

3 讨论

PDR是糖尿病常见的眼部并发症,选择一种有效的、不良反应少的治疗方式对于改善 PDR 患者的临床预后有着重要作用。通过 Meta 分析的方法,本研究发现 PPV 术前 IVB 抗疗效较单一 PPV 手术好。此外,IVB 联合 PPV 治疗 PDR 的术中和术后不良反应较单一 PPV 手术少。

本文研究发现 IVB 联合 PPV 治疗 PDR 术后最佳矫正视力恢复较单一 PPV 手术组好,并且实验组平均手术时间明显短于对照组,这与刘涛等^[11]研究相一致。而 Astam 等^[12]报道贝伐单抗应用于糖尿病性黄斑水肿亦有显著疗效。

本文研究显示,IVB 联合 PPV 治疗组发生术中出血例数,术中电凝次数,术中出现医源性视网膜裂孔例数较单一手术组少;实验组术后玻璃体再积血也较对照组少。PPV 是治疗 PDR 有效可行的方法之一,然而 PPV 术中最主要的并发症为医源性视网膜裂孔和术中出血^[13]。IVB 联合 PPV 治疗 PDR 可以减少术中医源性视网膜裂孔,术中出血的发生次数。这可能是因为贝伐单抗地使新生血管消退,减少术中出血,所以手术更容易操作,缩短了手术时间,并且有效的降低了术中、术后并发症的发生率。

本项研究共纳入 8 篇临床对照研究,各研究病例数均不多;多数研究没有描述具体的随机方法和分配隐藏,仅有 2 篇文献提及双盲。这提示纳入文献质量参差不齐,整体质量不高,这可能对本次研究的结果有一定的影响。本研究实验组在术前注射贝伐单抗的时间和剂量不均一,这也可能对本研究结果有一定的影响。因此,尚需开展多中心、大样本的随机双盲对照研究,进一步证实本研究的结果。

综上所述,在 PPV 术前玻璃体 IVB 治疗 PDR,能使术后患者视力更好的恢复,减少手术时间和减少术中、术后并发症。这为有效安全的治疗 PDR 提供了证据。

参 考 文 献

- [1] 赵 燕,张少斌,王剑锋.贝伐单抗应用在眼部新生血管性疾病中的研究进展[J].临床合理用药杂志,2010,3(10):848-852.
Zhao Y,Zhang S B,Wang J F.Bevacizumab used in eye new vascular disease and the research progress[J].Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use,2010,3(10):848-852.
- [2] Modarres M,Nazari H,Falavarjani K G,et al.Intravitreal injection of bevacizumab before vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy[J].Eur J Ophthalmol,2009,19(5):848-852.
- [3] Romano M R,Gibran S K,Martcorena J,et al.Can an intraoperative bevacizumab injection prevent recurrent postvitrectomy diabetic vitreous hemorrhage[J].Eur J Ophthalmol,2009,19(4):618-621.

- [4] Ahmadi H,Shoeibi N,Entezari M,et al.Intravitreal bevacizumab for prevention of early postvitrectomy hemorrhage in diabetic patients:a randomized clinical trial[J].Ophthalmology,2009,116(10):1943-1948.
- [5] Raffaello di Lauro,Pio De Ruggiero,Raffaella di Lauro,et al.Intravitreal bevacizumab for surgical treatment of severe proliferative diabetic retinopathy[J].Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol,2010,248(6):785-791.
- [6] Hernandez-Da Mota S E,Nunez-Solorio S M.Experience with intravitreal bevacizumab as a preoperative adjunct in 23-G vitrectomy for advanced proliferative diabetic retinopathy[J].Eur J Ophthalmol,2010,20(6):1047-1052.
- [7] Rizzo S,Genovesi-Ebert F,Di Bartolo E,et al.Injection of intravitreal bevacizumab(Avastin) as a preoperative adjunct before vitrectomy surgery in the treatment of severe proliferative diabetic retinopathy (PDR)[J].Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol,2008,246(6):837-842.
- [8] Yang C M,Yeh P T,Yang C H,et al.Bevacizumab pretreatment and long-acting gas infusion on vitreous clear-up after diabetic vitrectomy[J].Am J Ophthalmol,2008,146(2):211-217.
- [9] Yeh P T,Yang C M,Lin Y C,et al.Bevacizumab pretreatment in vitrectomy with silicone oil for severe diabetic retinopathy[J].Retina,2009,29(6):768-774.
- [10] 许 菲,邢怡桥,陈长征,等.贝伐单抗辅助玻璃体切除术治疗增生性糖尿病视网膜病变[J].武汉大学学报(医学版),2010,31(1):107-110.
Xu F,Xing Y Q,Chen C Z,et al.Bevacizumab auxiliary vitrectomy for treatment of proliferative diabetic retinopathy[J].Journal of Wuhan University(Medical Edition),2010,31(1):107-110.
- [11] 刘 涛,谢安明,田晓燕,等.药物辅助下玻璃体切除术治疗增生性糖尿病视网膜病变[J].国际眼科杂志,2008,8(8):1681-1684.
Liu T,Xie A M,Tian X Y,et al Drug auxiliary next vitrectomy for treatment of proliferative diabetic retinopathy[J].International Journal of Ophthalmology,2008,8(8):1681-1684.
- [12] Astam N,Batioqlu F,Ozmert E.Short-term efficacy of intravitreal bevacizumab for the treatment of macular edema due to diabetic retinopathy and retinal vein occlusion[J].Int Ophthalmol,2009,29(5):343-348.
- [13] Guinan P.Treatment of proliferative diabetic retinopathy[J].Br J Ophthalmol,1967,51(5):289-294.

(责任编辑:关蕴良)

祝贺本刊被 CSCD 核心库收录