

玻璃体切除术前注射抗 VEGF 类药物治疗 PDF 的疗效及安全性的 Meta 分析

李 隽, 徐国兴

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81271026);福建省科技创新领军人才基金资助项目(No. 2016B011);福建省高校产学研合作项目基金资助项目(No. 2014Y4003)

作者单位:(350005)中国福建省福州市,福建医科大学附属第一医院 福建省眼科研究所

作者简介:李隽,硕士,研究方向:晶状体、视网膜疾病。

通讯作者:徐国兴,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:晶状体、视网膜病. fjmuxgx@163.com

收稿日期:2017-02-12 修回日期:2017-07-07

Efficacy and safety of adjuvant intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factors prior to vitrectomy in the treatment of proliferative diabetic retinopathy: A Meta-analysis

Jun Li, Guo-Xing Xu

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81271026); Fujian Provincial Science and Technology Innovation Leadership Talent Foundation (No. 2016B011); The Cooperation Project Foundation between the University and the Production Unit in Fujian Province(No. 2014Y4003)

Fujian Institute of Ophthalmology; the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian Province, China

Correspondence to: Guo-Xing Xu. Fujian Institute of Ophthalmology; the first Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian Province, China. fjmuxgx@163.com

Received:2017-02-12 Accepted:2017-07-07

Abstract

• **AIM:** To investigate the effectiveness and safety of intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factors (VEGF) drugs to the patients with proliferative diabetic retinopathy before vitrectomy treatment.

• **METHODS:** A Meta-analysis. A comprehensive retrieval was conducted using the database including EMBase, the Cochrane Library, Pubmed, CBM, WanFang Database, CNKI and so on. The retrieval time was limited from the building time of database to Jan. 2017. The randomized controlled trial was adopted with no requirements on languages. The Jadad scale and Cochran cooperation were used as the tool of the risk and bias evaluation to analyze the literature quality. Quality estimation of evidence-based medicine on the

parameters of each evaluation index was made via GRADEpro Software. The publishing biases of enclosed documents were inspected with funnel plot. At last, the Meta analysis was conducted with Review Manager 5.3.

• **RESULTS:** Totally 16 literatures published from 2008-2016 were finally put into randomized controlled trial. A total of 923 cases were included, among which 493 cases were grouped as intravitreal injection of anti-VEGF before the combined operation of PPV group (the experimental group), and 430 cases were involved in simple PPV group (the control group). The results of Meta-analysis show: (1) The probability of intraoperative bleeding was remarkably lower than the control group [OR=0.06, 95% CI (0.02, 0.15), $P < 0.01$], with statistically significant differences. (2) The duration of operation was obviously shorter than that of the control group [WMD=-29.13, 95% CI (-36.95, -21.30), $P < 0.01$], with statistically significant differences. (3) The probabilities of both early and late postoperative vitreous hemorrhage were lower than those of the control group [OR=0.34, 95% CI (0.20, 0.58), $P < 0.01$], with highly statistically significant differences. (4) The best corrected visual acuity after surgery was no better than that of the control group, [WMD = -0.51 (LogMAR), 95% CI (-1.10, 0.08), $P = 0.09$] with no statistical significance. (5) The occurrence of iatrogenic retinal rupture was lower than that of the control group [OR=0.24, 95% CI(0.14, 0.40), $P < 0.01$], with statistically significant differences. (6) Among the 493 patients included in the 16 literature, no case of ocular and general adverse effects due to anti-VEGF injections was reported.

• **CONCLUSION:** It is effective and safe for the patients with proliferative diabetic retinopathy to inject anti-VEGF drugs into vitreous cavity before vitrectomy. And it can reduce the occurrence of complications during and after surgery, improving the general treatment effects. However, the specific implementation plans, such as the injection does, the interval between the injection and the operation and so on, still need further exploration and perfection.

• **KEYWORDS:** proliferative diabetic retinopathy; vitrectomy; intravitreal injection; anti-vascular endothelial growth factors; meta-analysis

Citation: Li, J, Xu GX. Efficacy and safety of adjuvant intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factors prior to vitrectomy in the treatment of proliferative diabetic retinopathy: A Meta-analysis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(8): 1446-1456

摘要

目的:探究增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)患者行玻璃体切除术治疗前玻璃体腔内注射抗 VEGF 类药物的有效性与安全性。

方法:全面检索 EMBase、The Cochrane Library、Pubmed、中国生物医学文摘数据库(CBM)、万方数据库(WanFang Database)、中国期刊全文数据库(CNKI)等数据库,检索时限均从建库至 2017-01,语种不限,检索文献类型为随机对照试验;采用 Jadad 量表及 Cochrane 协作网提供的风险偏倚评估工具评价所纳入研究的质量,采用 GRADEpro 软件对各评价指标的参数进行循证医学质量评价;采用漏斗图检测所纳入文献的发表偏倚;最后采用 Review Manager 5.3 软件行 Meta 分析。

结果:最终纳入发表时间介于 2008/2016 的 16 篇随机对照试验文献。共包含 923 例患眼,其中 493 例患眼进入 PPV 联合术前玻璃体腔内注射 anti-VEGF 组(试验组),430 例患眼进入单纯行 PPV 组(对照组)。Meta 分析结果显示:(1) 试验组术中出血的发生概率明显低于对照组 [$OR=0.06, 95\% CI(0.02 \sim 0.15), P<0.01$], 两组之间的差异具有统计学意义。(2) 试验组手术持续时间明显短于对照组 [$WMD=-29.13, 95\% CI(-36.95 \sim -21.30), P<0.01$], 两组之间的差异具有统计学意义。(3) 试验组术后早期 [$OR=0.29, 95\% CI(0.19 \sim 0.44), P<0.01$] 及晚期 [$OR=0.34, 95\% CI(0.20 \sim 0.58), P<0.01$] 玻璃体出血的概率均低于对照组, 两组之间的差异均具有统计学意义。(4) 试验组术后最佳矫正视力水平不优于对照组 [$WMD=-0.51$ (LogMAR), $95\% CI(-1.10 \sim 0.08), P=0.09$], 两组之间的差异无统计学意义。(5) 试验组术中医源性视网膜破裂发生概率低于对照组 [$OR=0.24, 95\% CI(0.14, 0.40), P<0.01$], 两组之间的差异具有统计学意义。(6) 在纳入的 16 篇文献共 493 例试验组患眼中, 无 1 例报道出现与注射 anti-VEGF 类药物相关的明显眼内及全身不良反应。

结论:PDR 患者行玻璃体切除术治疗前玻璃体腔内注射抗 VEGF 类药物是安全、有效的治疗措施,能够显著减少术中及术后并发症的发生概率,改善患者的整体治疗效果。其具体的实施方案,如注射药物的剂量、玻璃体腔内注射与手术的间隔时间等,还有待进一步的探索与完善。

关键词:增殖性糖尿病性视网膜病变;玻璃体切除术;玻璃体腔注射;抗血管内皮生长因子;Meta 分析

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.8.13

引用:李隽,徐国兴. 玻璃体切除术前注射抗 VEGF 类药物治疗 PDR 的疗效及安全性的 Meta 分析. 国际眼科杂志 2017;17(8): 1446-1456

0 引言

随着生活水平和生活方式的改变,近年来糖尿病的发病率在世界各地均呈上升趋势,而糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)作为常见的糖尿病微血管病变并发症,已经成为了发达国家中 20~74 岁多个年龄段成年人视力损害的主因之一^[1],许多增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)患者会随着视网膜新生血管及纤维增生的进展而出现玻璃体出血或牵拉

性视网膜脱离等严重并发症。据统计,截止到 2010 年,全球已有超过 80 万人因 DR 致盲,370 万人因 DR 而遭受了不同程度的视功能损害^[2]。随着治疗手段的不断进步,睫状体扁平部玻璃体切除术(pars plana vitrectomy, PPV)已经成为了治疗严重 PDR 及其并发症,防止视功能进一步受损的重要手段。尽管当前 PPV 的手术技巧及手术器械已经得到了长足的进步,但术中及术后因视网膜新生血管出血所引起的相关并发症,如剥除纤维膜引发的术中出血、医源性视网膜破裂及术后玻璃体腔出血等,依然明显制约着 PDR 的整体治疗效果^[3]。

DR 的发生与进展涉及到多方面因素的影响,当前研究结果尚不能够完全阐明 DR 的发病机制^[4-5]。而血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在其中扮演了重要的角色^[6-7]。研究显示,抗血管内皮生长因子类药物(anti-vascular endothelial growth factor, anti-VEGF)能够阻碍视网膜新生血管的进展,甚至诱导部分新生血管退化消失,多项临床研究均提示 anti-VEGF 类药物在糖尿病性黄斑水肿的治疗中拥有比传统激光治疗更好的疗效,并能有效地延缓 PDR 的进展^[8-12]。最早被 FDA 批准应用于眼科疾病的药物哌加他尼钠(pegaptanib)因其疗效不够确切且副作用较多,目前已很少用于临床。随后出现的贝伐单抗(bevacizumab)和雷珠单抗(ranibizumab)都能够选择性地和 VEGF-A 结合并阻断其生物活性。新近用于临床的阿柏西普(aflibercept)可以与所有类型的 VEGF-A、VEGF-B 及胎盘生长因子结合。其与 VEGF 结合的亲和力远高于雷珠单抗及贝伐单抗^[13]。而最新的 anti-VEGF 药物康柏西普(conbercept)是我国独立开发并拥有自主知识产权的重组融合蛋白生物制剂,因其效果确切而费用相对低廉,具有很大的临床应用潜力^[14]。近年来,已有多项比较 PPV 联合术前玻璃体腔内注射 anti-VEGF 药物与直接行 PPV 治疗 PDR 的疗效及安全性的随机对照试验,本文收集并统计相关试验结果并进行 Meta 分析,主要关注 PPV 联合术前玻璃体腔内注射 anti-VEGF 药物及单纯行 PPV 治疗 PDR 的术中及术后并发症的发生情况,以期 PDR 患者手术治疗的临床实践提供依据。

1 对象和方法

1.1 对象

1.1.1 纳入标准 根据考克兰协作网提供的 Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions 制定。研究设计类型:国内外关于对比 PPV 联合术前玻璃体腔内注射 anti-VEGF 药物与单纯行 PPV 治疗 PDR 的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。研究对象:经临床确诊为 PDR,需要接受 PPV 治疗的患者,年龄、性别、国籍、种族不限。干预措施:(1) 试验组:玻璃体腔内注射 anti-VEGF 药物(如派加他尼、雷珠单抗、贝伐单抗、阿柏西普、康柏西普等)后联合行 PPV 治疗。(2) 对照组:玻璃体腔内注射安慰剂或不进行玻璃体腔内注射操作,单纯行 PPV 治疗。结局指标:含有以下至少 1 项以上结局指标:术中出血发生概率;手术持续时间;术后早期(小于 4wk)玻璃体腔出血发生概率;术后晚期(大于 4wk)玻璃体腔出血发生概率;术后最佳矫正视力(LogMAR);医源性视网膜破裂发生概率。

1.1.2 排除标准 (1) 研究类型为非随机对照试验(如综述、回顾性病例对照实验、病例报告等)。(2) 试验中患者

纳入研究前接受过玻璃体切除术,近期接受过全视网膜激光光凝术或内眼手术治疗,合并其他可能影响结果判定的眼部疾患或合并全身性疾病不适合进行玻璃体腔注射的。(3)术后随访时间小于4wk。(4)研究对象不是人类。(5)除上述干预措施外引入了其他会对结果造成影响的干预措施。(6)文献质量差、数据缺失、重复报道及无法获取全文的文献。对于同一临床试验在不同时期发表的文献,只纳入其中观察时间最长的文献。

1.2 方法 检索策略:本研究使用计算机在线检索EMbase、The Cochrane Library、Pubmed、中国生物医学文摘数据库(CBM)、万方数据库(WanFang Database)、中国期刊全文数据库(CNKI)。检索时限为建库至2017-01。对撰写语言无限制。于英文数据库中主要采用“Anti-vascular endothelial growth factor/AntiVEGF/Pegaptanib/Macugen/pegaptanib/sodium/Bevacizumab/Avastin/Ranibizumab/Lucentis/Aflibercept/VEGF Trap - Eye/Zaltrap/eylea/Conbercept/KH902 fusion protein; Diabetic retinopathy/Diabetic Retinopathies/Retinopathies, Diabetic Retinopathy; Vitrectomy; randomized controlled trials”等关键词进行检索。于中文数据库中主要采用“抗VEGF/抗血管内皮生长因子/雷珠单抗/贝伐单抗/康柏西普/阿柏西普/哌加他尼钠;糖尿病性视网膜病变;玻璃体切除术;随机对照试验”等关键词进行检索。检索过程中运用主题词和自由词相结合的方式在各文献数据库中进行系统而全面的检索。检索完毕后根据文献标题进行初步筛选,后根据文献摘要及全文内容进一步筛选适合的文献,同时对候选文献所引用的相关文献进行人工检索。

数据资料提取:由两名独立的研究者分别从纳入的文献中进行数据资料提取与整理,提取内容包括:第一作者;发表年份;研究对象信息(年龄、性别、国别、试验组及对照组数量等);干预措施;随访时间;是否隐蔽分组;是否采用盲法;是否有失访病历及各项结局指标数据及其他不良反应等。提取完毕后交叉核对结果,如有疑问则进行讨论或咨询导师。

文献质量评价:本文所纳入文献均为随机对照试验,故每例研究均选用改良Jadad量表(Jadad scale)^[15]及Cochrane协作网提供的风险偏倚评估工具进行文献质量评价。改良Jadad根据4个方面进行文献质量评估,具体评价过程采用7分计分法,3分及3分以下考虑为低质量文献,4分及以上则考虑为高质量文献。

疗效评价指标:(1)术中出血发生概率;即PPV手术过程中出现的不能短时间内自行停止,加大灌注压力后仍不能停止的活动性出血的发生概率。(2)手术时间:即PPV手术开始至结束的持续时间。(3)术后早期(4wk内)玻璃体腔出血发生概率。(4)术后晚期(4wk后)玻璃体腔出血发生概率。(5)术后最佳矫正视力(LogMAR)。(6)术中医源性视网膜破裂发生概率。

安全性评价指标:包括行玻璃体腔内注射anti-VEGF类药物后出现的术前、术中及术后眼内及全身严重不良事件。按不良事件的种类分别进行汇总分析。

证据质量评估:本研究采用GRADE评分法,应用GRADEpro软件,基于偏倚风险、不一致性、间接性、精确性及发表偏倚五个方面对各评价指标的参数进行循证医学质量评价。

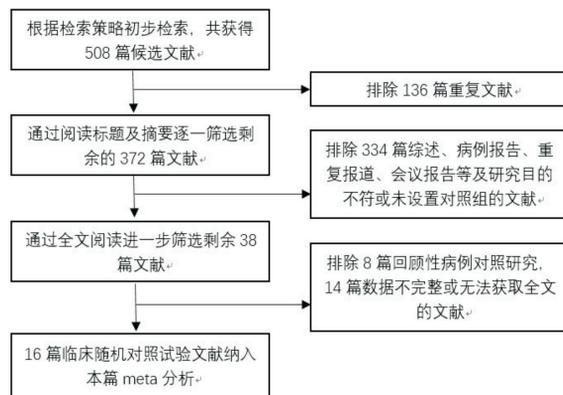


图1 文献检索流程图。

统计学分析:应用Review Manager 5软件(版本5.3, Cochrane协作网)和GRADEpro软件(版本3.6, GRADE研究组),采用Cochrane协作网提供的RevMan5.3软件进行统计学分析及处理,数据录入前先进行反复校对以确保准确性。当 $P < 0.05$ 时,考虑两组之间的差异存在统计学意义,分析结果采用森林图形式表示。对连续变量采用加权均数差(Weighted Mean Difference, WMD)作为效应量,对二分类数据采用比值比(Odds Ratio)作为效应量进行分析,并分别计算其95%可信区间(95% CI)。分析过程中采用的效应模型取决于各研究间的异质性。本研究同时采用两种异质性检验方法,分别为 Q 统计量检验及 I^2 检验,过程中结合两种检验结果判断所纳入研究之间的异质性。当 Q 统计量检验 $P > 0.1$ 且 $I^2 < 50\%$ 时,考虑各研究间无明显异质性,采用固定效应模型进行合并计算。当 Q 统计量检验 $P < 0.1$ 或 $I^2 > 50\%$ 时,考虑所纳入各研究之间存在异质性,采用随机效应模型,并探讨异质性来源,尝试进行亚组分析或敏感性分析,例如可排除低质量研究后重新进行合并分析,并与原分析结果相比较,若未使原结果发生逆转,则表示分析结果较为可靠。本研究采用漏斗图的形式评估发表偏倚。若图形对称,无离散的点则考虑各研究存在发表偏倚的可能性较小。

2 结果

2.1 文献检索流程 依据文献纳入及排除标准、检索策略,初步筛选出文献508篇,经去除重复,仔细阅读题目、摘要、全文等手段对初筛文献进行进一步评估后,排除各类不符合上述纳入标准的文献后,最终纳入发表时间介于2008/2016年的16篇随机对照试验文献^[16-31]。共包含923眼,其中493眼进入PPV联合术前玻璃体腔内注射anti-VEGF组(试验组),430眼进入单纯行PPV组(对照组)。其余文献因各种原因未纳入本次Meta分析见图1。

2.2 入选文献的研究状况 本Meta分析研究所纳入的16个临床随机对照研究均为单中心临床研究,各临床研究病例纳入标准大致相同,PPV术后跟踪时长均大于4wk。研究样本地域分布较为广泛,囊括东亚、西亚、中东、南欧及南美洲等多地不同人种。其中11项研究采用贝伐单抗,2项研究采用康柏西普,2项研究采用雷珠单抗,Sun2015将样本分为三组,两个试验组分别注射了康柏西普及雷珠单抗,为便于对比分析,本研究将其结果视为两个不同的研究,分别将两个试验组与对照组进行对比。各试验组注射anti-VEGF类药物与进行PPV之间的间隔时间为1~14d。除Su2016、Zaman2013、di Lauro及Liu2013未提及受试者年龄外,剩余研究中试验组与对照组基线年龄均无明显差异。所纳入研究一般情况见表1。

表1 入选文献的研究概况

文献/年份	国别	跟踪时长(mo)	患眼数	手术类型	注射与手术 间隔时间(d)	药物类型	药物剂量
Yang/2016	中国	9	107	23-gauge PPV	3	康柏西普	0.5mg/0.05mL
Su/2016	中国	3	36	23-gauge PPV	7	康柏西普	0.5mg/0.05mL
Manabe/2015	日本	1	66	25-gauge PPV	1	贝伐单抗	0.16mg/0.05mL
Zaman/2013	巴基斯坦	6	54	20-gauge PPV	7	贝伐单抗	1.25mg/0.05mL
Farahvash/2011	伊朗	3	35	20-gauge PPV	7	贝伐单抗	1.25mg
Ahn/2011	韩国	6	70	23-gauge PPV	1~14	贝伐单抗	1.25mg/0.05mL
di Lauro/2010	意大利	6	72	20-gauge PPV	7或20	贝伐单抗	1.25mg/0.05mL
Ahmadiéh/2009	伊朗	1	68	不详	7	贝伐单抗	1.25mg/0.05ml
Rizzo/2008	意大利	6	22	20-gauge PPV	5~7	贝伐单抗	1.25mg
El-Batarny/2008	阿曼	6	30	不详	5~7	贝伐单抗	1.25mg/0.05mL
Herna' ndez /2010	墨西哥	6	40	23-gauge PPV	2	贝伐单抗	1.25mg/0.05mL
Modarres/2009	伊朗	3	40	20-gauge PPV	3~5	贝伐单抗	2.5mg/0.1mL
Sun(1)/2015	中国	6	56	23-gauge PPV	3~5	雷珠单抗	0.5mg/0.05mL
Sun(2)/2015	中国	6	56	23-gauge PPV	3~5	康柏西普	0.5mg/0.05mL
Zhao/2014	中国	3	23	23-gauge PPV	5	雷珠单抗	0.5mg/0.05mL
Liu/2013	中国	6	51	不详	4或10	贝伐单抗	1.25mg/0.05mL
Yu/2015	中国	1	125	23-gauge PPV	2~6	雷珠单抗	0.5mg

注:Sun2015分为两个单独的研究,Sun(1)的试验组采用雷珠单抗,下文以Sun(R)表示;Sun(2)的试验组采用康柏西普,下文以Sun(C)表示。

表2 入选各临床试验的改良Jadad评分

临床试验	随机分配过程	随机分配的隐藏	盲法	退组与失访	总分
Yang/2016	1	1	0	1	3
Su/2016	1	1	0	1	3
Manabe/2015	1	2	2	1	6
Zaman/2013	1	1	0	1	3
Farahvash/2011	1	1	0	1	3
Ahn/2011	2	1	0	1	4
di Lauro/2010	1	1	2	1	5
Ahmadiéh/2009	2	1	2	1	6
Rizzo/2008	2	1	0	1	4
El-Batarny/2008	1	1	0	1	3
Herna' ndez /2010	1	1	0	1	3
Modarres/2009	1	1	0	1	3
Sun/2015	1	1	0	1	3
Zhao/2014	0	0	0	1	1
Liu/2013	1	1	0	1	3
Yu/2015	1	1	0	1	3

注:4~7分为高质量研究,1~3分为低质量研究。

2.3 文献质量评估 本研究采用改良Jadad量表,根据上述评分标准对纳入文献进行质量评估(表2)。由于本研究纳入临床对照试验干涉手段为有创操作,对患者进行玻璃体腔内注射安慰剂及对手术操作者施行盲法在本类试验中均难以操作,故有产生偏倚的风险,16篇文献中仅有3篇文献使用了安慰剂并全程对试验者及受试者施行双盲。除Zhao2014未描述分配方法外,其余15篇文献均提到采取了随机分配,其中3篇文献具体描述了应用随机数表或置换区组法进行随机分配的过程,1篇文献详细描述了随机分配过程中的隐藏方法。2篇文献提到试验过

程中出现试验中退组或失访,退组及失访的病例数及原因均有较为详细的记录,其余文献均无退组或失访病例。尽管上述纳入的文献分别存在若干偏倚的可能,但其风险水平平均无法明确,故不能直接将其排除。根据改良Jadad量表,16个纳入的文献中的5个被认定为高质量(Jadad评分等于或大于4分)临床研究。同时本研究采用Cochrane协作网提供的风险偏倚评估工具,从随机序列产生方法、分配隐藏的运用、对受试者进行盲法情况、研究结果的盲法评价、结果数据的完整性、选择性报告及其他偏倚等方面对纳入文献进行偏倚风险的评估,具体情况见图2。



图2 偏倚风险图及偏倚风险总结图 6项评估指标由上至下依次为:随机序列产生(选择偏倚);分配隐藏(选择偏倚);对研究者和受试者施盲(实施偏倚);研究结局的盲法评价(测量偏倚);结局数据的完整性(随访偏倚);选择性报告研究结果(报告偏倚);其它偏倚。

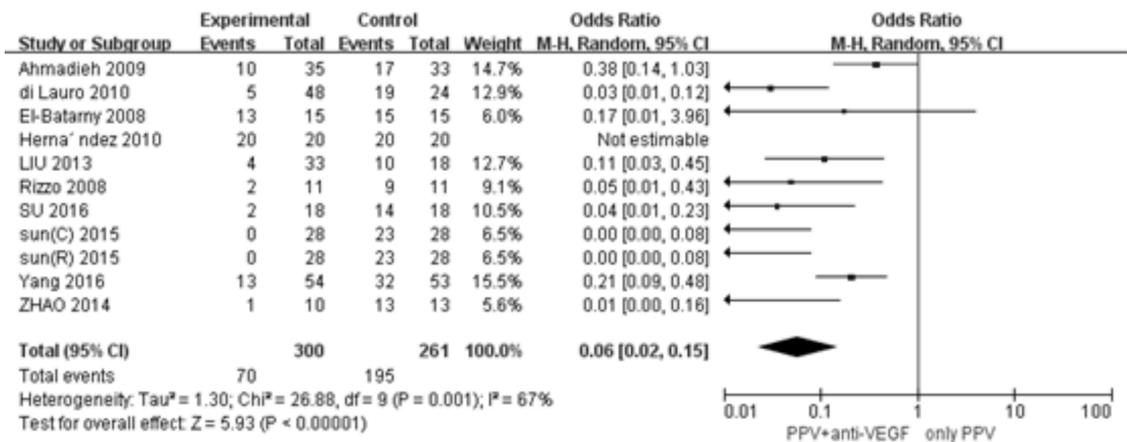


图3 术中出血发生概率的对比分析结果及森林图 图中的小点代表单项研究的效应量(本对比中效应量为比值比),点的大小代表该研究在 Meta 分析中的权重。横线代表研究结果的可信区间,即该研究真值存在的范围。下方的菱形代表所纳入研究合并后的结果,中间的竖线即为无效线,在本研究中代表比值比等于1,若菱形与竖线相交则认为两组数据间的差异无统计学意义。后文其余对比分析结果及森林图解读方式均与此相同,不再赘述。由于本项对比存在中度异质性(Q 检验 $P=0.001$; $I^2=67%$),故采用随机效应模型,并进行敏感性分析(详见下文)。Odds Ratio:比值比;Tau2:方差分量;Chi2:卡方值;CI:可信区间;df:自由度; I^2 : I^2 检验; P : P 值; Z : Z 统计量;M-H:Mantel-Haenszel 分层分析法。

2.4 疗效及安全性分析

2.4.1 对比术中出血的发生概率 纳入的研究中有 10 项随机对照试验对比了 PPV 术中出血的发生概率,共纳入 533 眼,其中试验组共 300 眼,对照组共 233 眼。根据 Q 统计量检验 $P=0.001$; $I^2=67%$,考虑各研究间存在中度异质性,故采用随机效应模型对其进行分析。除了其中 1 项研究中每例患眼均发生了术中出血,其余 9 项研究(共 10 组对比)均提示试验组,即术前玻璃体腔内注射 anti-VEGF 类药物的患眼术中出血的风险低于对照组。Meta 分析结果显示 $OR=0.06$,95% $CI(0.02 \sim 0.15)$, $P<0.01$,表明试验组 PPV 术中出血的概率低于对照组,且两组间的差异具有统计学意义(图 3)。

该项对比结果提示所纳入各研究的异质性较为显著,考虑 PPV 术中出血的发生除新生血管生成这一影响因素外,还受到不同术者操作技术、各地医疗水平、手术器械等多因素共同影响,而此类影响因素难以量化分析,故而会对分析结果的异质性产生影响。敏感性分析结果提示 Ahmadi 2009 及 Yang 2016 为异质性的主要来源,经重新查阅该 2 篇文章,该 2 项研究的试验设计、实施及数据收集处理方式均未见明显异常,考虑产生异质性的原因仍可能是上述无法量化分析的影响因素。将此 2 项研究排除后重新将剩余研究结果进行合并分析,则异质性明显降低(Q 统计量检验 $P=0.24$; $I^2=24%$),且两组之间

的差异仍具有统计学意义($P<0.01$)。原结果未发生逆转(图 4)。

2.4.2 手术持续时间 共有 11 项临床随机对照研究对比了 PPV 的手术持续时间,共纳入 549 眼,其中试验组 286 眼,对照组 263 眼。纳入的所有研究均提示试验组的手术时间明显短于对照组。因各研究间存在异质性(Q 统计量检验 $P<0.01$, $I^2=92%$),故采用随机效应模型对其进行分析。Meta 分析结果提示 $WMD=-29.13$,95% $CI(-36.95 \sim -21.30)$, $P<0.01$,即试验组的 PPV 手术持续时间短于对照组,两组之间的差异具有统计学意义(图 5)。

本项对比结果表明各研究间具有高度异质性。由于本研究干预措施的特殊性,手术持续时间的长短显然会受到手术方式的改进与成熟,手术器械的更新及术者的熟练程度等客观条件的影响,必然会导致各研究间存在难以消除的临床异质性。为使分析结果更为可信,本研究依据年代不同对所纳入研究进行亚组分析,将纳入的研究分为 2013 年前和 2013 年后两组进行分析,各亚组分析结果均提示试验组手术持续时间短于对照组,且两者之间的差异具有统计学意义($P<0.01$,图 6)。然而其中 2013 年后亚组的研究间仍具有高度异质性($I^2=96%$),考虑产生异质性的原因为术者手术操作水平不同的可能性较大。故本研究以对照组手术时间水平的衡量指标,将术者水

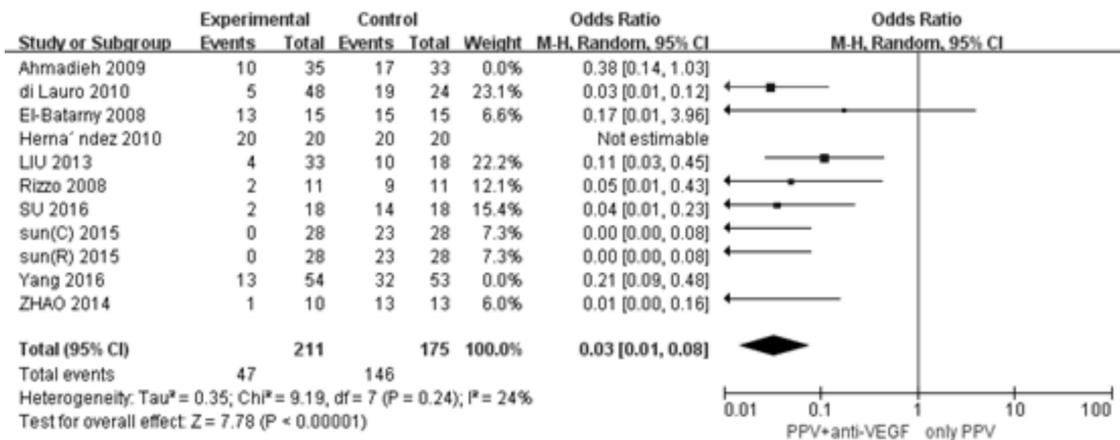


图 4 排除 Ahmadiéh2009 及 Yang2016 两项研究术后中出血发生概率对比分析结果及森林图 可见异质性较前明显降低 ($I^2 = 24%$)。Odds Ratio: 比值比; Tau²: 方差分量; Chi²: 卡方值; CI: 可信区间; df: 自由度; I^2 : I^2 检验; P: P 值; Z: Z 统计量; M-H: Mantel-Haenszel 分层分析法。

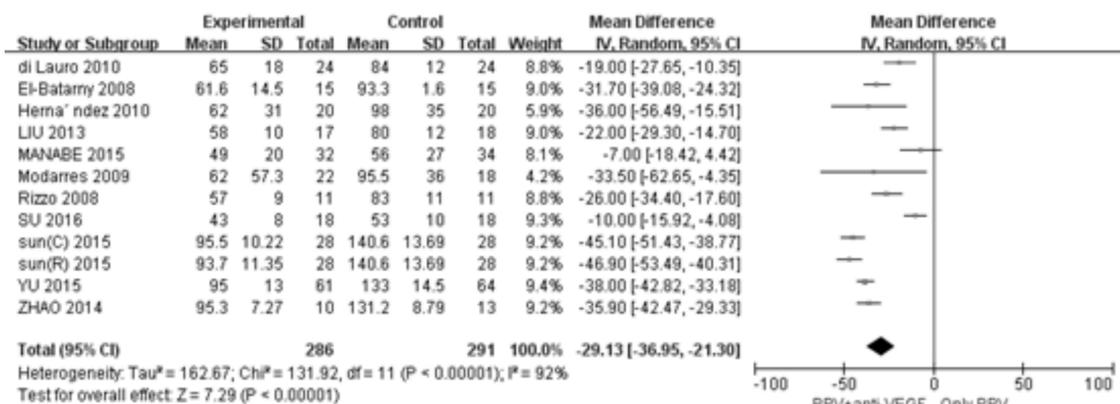


图 5 手术持续时间的对比分析结果及森林图 由于本项对比存在高度异质性 (Q 检验 $P < 0.00001$; $I^2 = 92%$), 故采用随机效应模型, 并进行亚组分析 (详见下文)。Mean Difference: 均数差; Tau²: 方差分量; Chi²: 卡方值; CI: 可信区间; df: 自由度; I^2 : I^2 检验; P: P 值; Z: Z 统计量; M-H: Mantel-Haenszel 分层分析法。

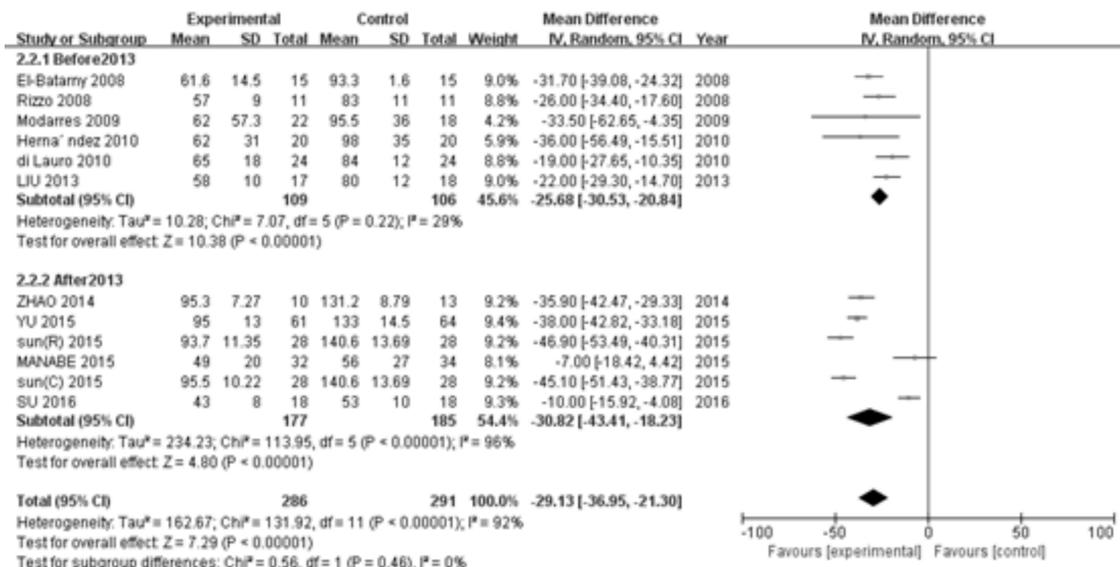


图 6 手术持续时间的亚组分析结果及森林图 以 2013 年为时间分界点, 将所纳入研究分为两个亚组进行合的平均值作为术者手术操作并分析。采用随机效应模型。可见 2013 年前亚组异质性明显降低 ($I^2 = 29%$), 2013 年后亚组仍存在明显异质性 ($I^2 = 96%$)。Mean Difference: 均数差; Tau²: 方差分量; Chi²: 卡方值; CI: 可信区间; df: 自由度; I^2 : I^2 检验; P: P 值; Z: Z 统计量; M-H: Mantel-Haenszel 分层分析法。

平相近的研究分为一组, 对 2013 年后的研究进行亚组分析, 各亚组分析结果显示异质性消失, 仍均提示试验组手

术持续时间短于对照组, 且两者之间的差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 原结果未发生逆转 (图 7)。

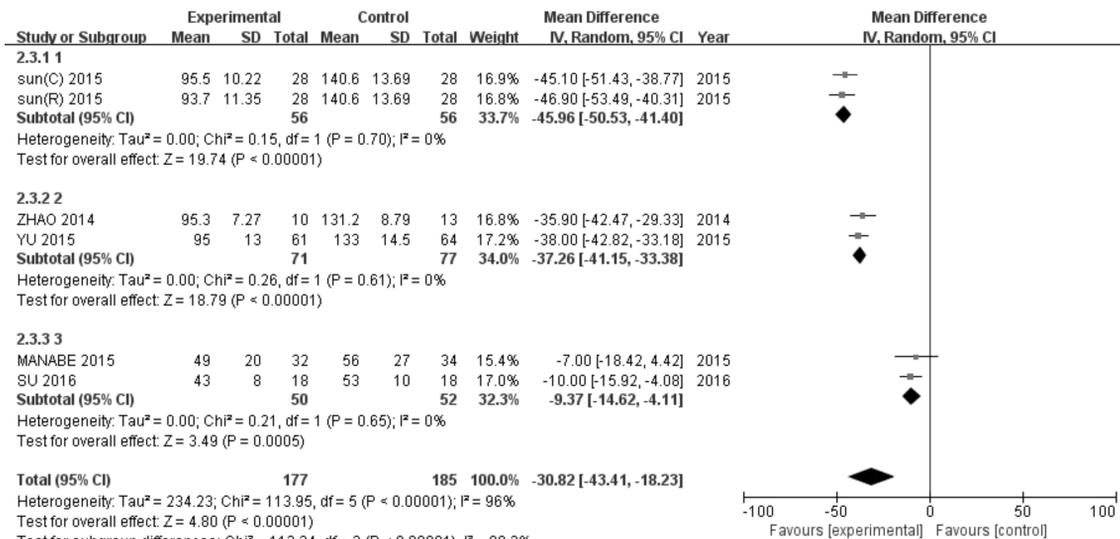


图7 手术持续时间的第二次亚组分析结果及森林图 以对照组手术持续时间作为衡量标准,按术者手术水平将2013年后亚组所纳入研究分为三个亚组进行合并分析。采用随机效应模型。可见三个亚组异质性均消失。Mean Difference:均数差;Tau²:方差分量;Chi²:卡方值;CI:可信区间;df:自由度;I²:I²检验;P:P值;Z:Z统计量;M-H:Mantel-Haenszel 分层分析法。

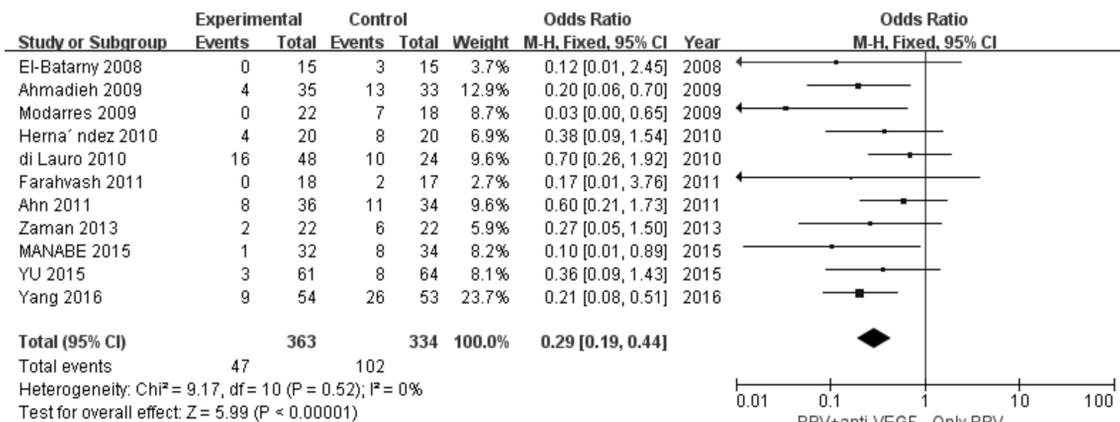


图8 术后早期玻璃体出血发生概率对比分析结果及森林图 所纳入研究间未见异质性(I²=0),故采用固定效应模型。Odds Ratio:比值比;Tau²:方差分量;Chi²:卡方值;CI:可信区间;df:自由度;I²:I²检验;P:P值;Z:Z统计量;M-H:Mantel-Haenszel 分层分析法。

2.4.3 术后早期玻璃体出血发生概率 共有11项研究对比了术后4wk内玻璃体出血的发生概率,共纳入697眼,其中试验组363眼,对照组334眼。纳入的所有研究结果均表明试验组的早期术后玻璃体出血发生概率低于对照组。根据Q统计量检验P=0.52, I²=0,考虑所纳入各研究间不存在异质性,故采用固定效应模型加以分析。Meta分析结果提示OR=0.29,95%CI(0.19~0.44),P<0.01,说明试验组术后早期玻璃体出血发生概率低于对照组,且两者之间的差异具有统计学意义(图8)。

2.4.4 术后晚期玻璃体出血发生概率 共有9项研究对比了术后4wk后玻璃体出血的发生概率,共纳入483眼,其中试验组255眼,对照组228眼。纳入的所有研究中除Farahvash2011外,余结果均表明试验组的晚期术后玻璃体出血发生概率低于对照组。根据Q统计量检验P=0.38, I²=7%,考虑所纳入各研究间不存在明显异质性,故采用固定效应模型加以分析。Meta分析结果提示OR=0.34,95%CI(0.20~0.58),P<0.01,说明试验组术后晚期玻璃体出血发生概率低于对照组,且两者之间的差异具有统计学意义(图9)。

2.4.5 术后最佳矫正视力 纳入的研究中共有8项对比了术后最佳矫正视力(LogMAR),其中Manabe2015和Su2016两个研究的术后随访时长不足3mo,故不予纳入对比。本项对比共纳入患眼263眼,其中试验组134眼,对照组129眼。除Ahn2011外,其余研究均提示试验组术后最佳矫正视力好于对照组。根据Q统计量检验P<0.01, I²=96%,考虑各研究间存在高度异质性,故采用随机效应模型。Meta分析结果显示WMD=-0.51LogMAR,95%CI(-1.10~0.08),P=0.09,说明两组之间的差异无统计学意义,即试验组术后最佳矫正视力不优于对照组(图10)。由于本对比纳入研究存在高度异质性,敏感性分析提示异质性主要来源于Hernandez2010及Liu2013两项研究,将其排除后重新对剩余研究进行合并分析,则异质性消失(卡方检验结果P=0.44,Q检验I²=0),Meta分析结果仍提示两组之间的差异无统计学意义(P=0.67),原结果未发生逆转。异质性产生原因将在下文进行讨论(图11)。

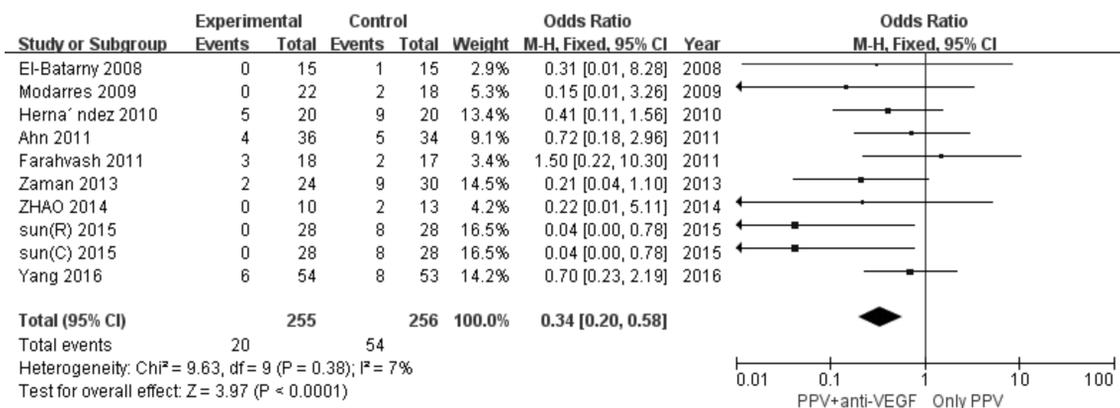


图9 术后晚期玻璃体出血发生概率对比分析结果及森林图 所纳入研究间未见明显显著异质性($I^2 = 7\%$),故采用固定效应模型。Odds Ratio: 比值比; Tau²: 方差分量; Chi²: 卡方值; CI: 可信区间; df: 自由度; I^2 : I^2 检验; P: P 值; Z: Z 统计量; M-H: Mantel-Haenszel 分层分析法。

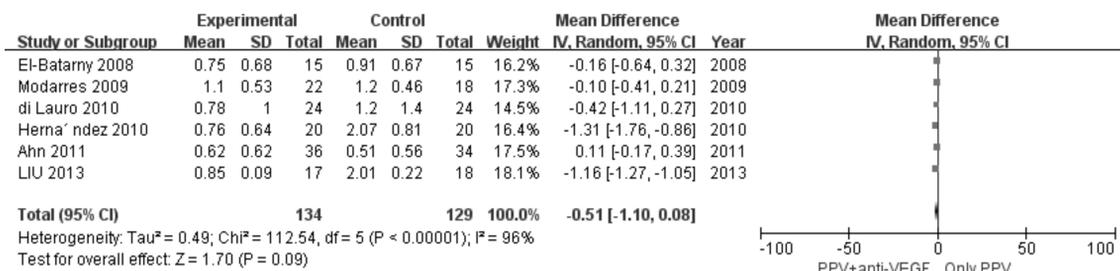


图10 术后最佳矫正视力的对比分析结果及森林图 由于本项对比存在高度异质性(Q 检验 $P < 0.00001$; $I^2 = 96\%$),故采用随机效应模型,并进行敏感性分析(详见下文)。Mean Difference: 均数差; Tau²: 方差分量; Chi²: 卡方值; CI: 可信区间; df: 自由度; I^2 : I^2 检验; P: P 值; Z: Z 统计量; M-H: Mantel-Haenszel 分层分析法。

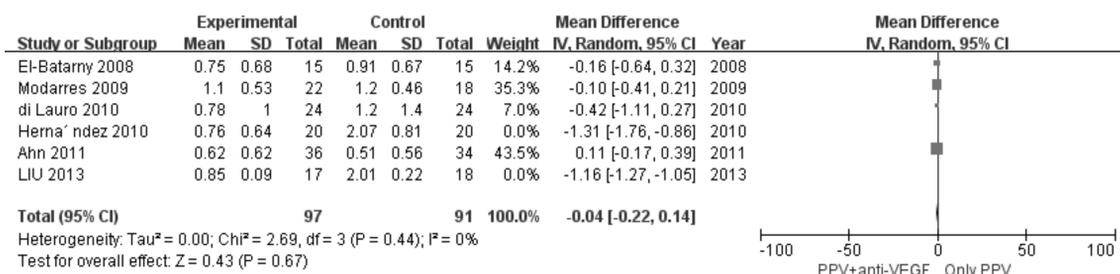


图11 排除 Hernandez2010 及 Liu2013 两项研究后,术后最佳矫正视力的对比分析结果及森林图 可见异质性消失。Mean Difference: 均数差; Tau²: 方差分量; Chi²: 卡方值; CI: 可信区间; df: 自由度; I^2 : I^2 检验; P: P 值; Z: Z 统计量; M-H: Mantel-Haenszel 分层分析法。

2.4.6 医源性视网膜破裂发生概率 医源性视网膜破裂是 PDR 患者行 PPV 手术过程中常见的并发症,一般认为注射 anti-VEGF 能够通过减少术中出血让术者拥有更清晰的术野,并让视网膜前膜的剥离过程更加顺利,从而减少医源性视网膜破裂的发生概率。共有 8 项研究对比了 PPV 术中医源性视网膜破裂的发生概率,共纳入患眼 455 眼,其中试验组 245 眼,对照组 210 眼。所有纳入的研究均提示试验组的发生概率低于对照组。根据 Q 统计量检验 $P = 0.39$, $I^2 = 5\%$,考虑各研究间不存在异质性,故采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果提示 $OR = 0.24$, $95\% CI (0.14 \sim 0.40)$, $P < 0.01$,说明试验组医源性视网膜破裂发生概率低于对照组,且两组之间的差异具有统计学意义(图 12)。

2.4.7 安全性分析 在纳入的 16 篇文献试验组共 493 患眼中,无 1 眼报道出现与注射 anti-VEGF 类药物相关的明

显不良反应,如眼压升高(Yang2016 报道了患眼注射康柏西普后眼压出现一过性增高,约 $23.55 \pm 4.62 \text{mmHg}$,后未经任何处理,患眼眼压均在 2h 内自行恢复正常,未见报道有患眼再发眼压升高)、葡萄膜炎、眼内炎、前房炎性反应等,或严重的全身系统性不良反应,如血栓形成、心肌梗塞等。

2.5 证据质量 根据 GRADE 评分法,本研究对术中出血发生概率、术后早期及晚期玻璃体出血发生概率、手术持续时间、术后最佳矫正视力及医源性视网膜破裂发生概率等评价指标的参数进行证据质量评分(表 3)。经查阅相关资料及咨询临床医师后,将术中出血发生概率、术后早期及晚期玻璃体出血发生概率这三个参数设置为关键性指标,其余参数设置为重要指标。根据评分结果提示,由于在试验设计中普遍存在偏倚风险,所有评估指标均为中等质量的循证医学证据。

表3 主要评估参数的 GRADE 评分

评估参数	研究数量	实验设计	偏倚风险	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	试验组	对照组	效应量 95% CI	质量	重要性
术中出血发生概率	10	RCT	严重(-1)	不严重	不严重	不严重	不严重	300	233	OR0.06(0.02~0.15)	中等	关键
术后早期玻璃体腔出血	11	RCT	严重(-1)	不严重	不严重	不严重	不严重	363	334	OR0.29(0.19~0.44)	中等	关键
术后晚期玻璃体腔出血	9	RCT	严重(-1)	不严重	不严重	不严重	不严重	255	228	OR0.34(0.20~0.58)	中等	关键
手术持续时间	11	RCT	严重(-1)	不严重	不严重	不严重	不严重	286	263	WMD-29.13(-36.95~-21.30)	中等	重要
术后最佳矫正视力	6	RCT	严重(-1)	不严重	不严重	不严重	不严重	134	129	WMD-0.51LogMAR(-1.10~-0.08)	中等	重要
医源性视网膜破裂发生概率	8	RCT	严重(-1)	不严重	不严重	不严重	不严重	245	210	OR0.24(0.14,0.40)	中等	重要

注:RCT;临床随机对照试验;OR;比值比;WMD;加权均数差。

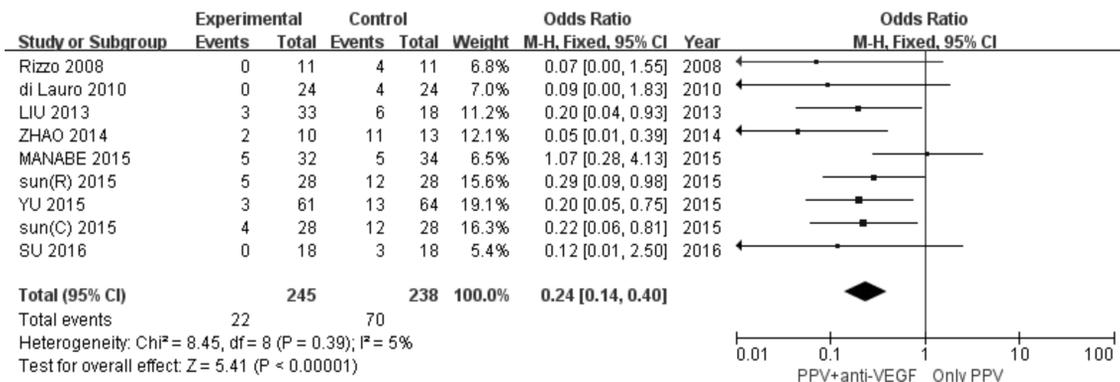


图12 医源性视网膜破裂发生概率对比分析结果及森林图 所纳入研究间未见明显异质性 ($I^2 = 5\%$),故采用固定效应模型。Odds Ratio; 比值比; Tau2; 方差分量; Chi2; 卡方值; CI; 可信区间; df; 自由度; I^2 ; I^2 检验; P; P 值; Z; Z 统计量; M-H; Mantel-Haenszel 分层分析法。

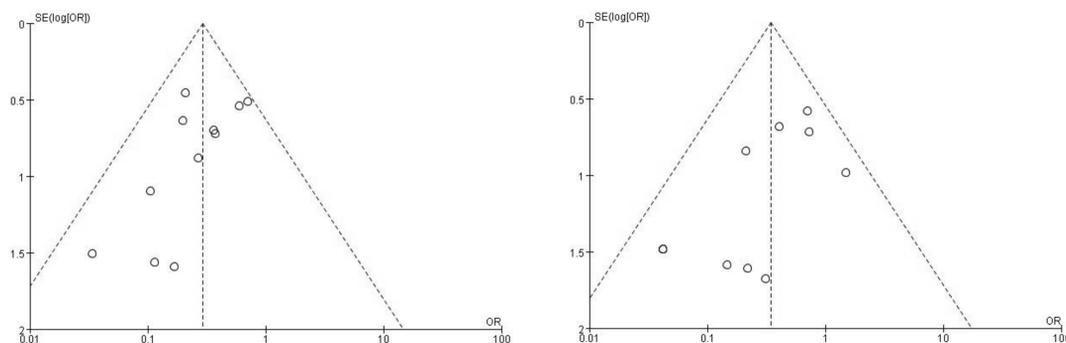


图13 术后早期(1)及晚期(2)玻璃体腔出血作为评估指标的漏斗图 横轴为效应量(本例中对应各纳入研究的比值比),纵轴为标准误,图形中央的竖线为合并的OR值。两个漏斗图均可见右下角缺如,考虑缺少阴性结果的小样本研究的报道,提示本研究有潜在的偏倚风险。

2.6 敏感性分析 为评估分析结果的可靠性,现对各评估指标进行敏感性分析。纳入的研究中 Zhao2014 质量较低,进行敏感性分析将其排除后重新合并剩余研究进行分析,术中出血的发生概率、手术持续时间、术后晚期玻璃体腔出血发生概率及医源性视网膜破裂发生概率等各指标的合并分析结果无逆转。

由于所纳入的16项研究中分别使用了贝伐单抗、雷珠单抗及康柏西普,存在临床异质性。因绝大多数研究采用贝伐单抗,采用雷珠单抗及康柏西普的研究样本量较少。现进行敏感性分析将采用雷珠单抗及康柏西普的研究排除后重新合并剩余研究进行分析,术中出血的发生概率、手术持续时间、术后早期玻璃体腔出血发生概率、术后晚期玻璃体腔出血发生概率、术后最佳矫正视力及医源性视网膜破裂发生概率等各指标的合并分析结果均无逆转。故考虑本 Meta 分析的结果具有一定的可靠性。

2.7 发表偏倚 现以术后早期玻璃体腔出血发生概率及术后晚期玻璃体腔出血发生概率两个评估指标作为衡量

参数绘制漏斗图。可见大样本研究的分布较为均匀,而小样本研究的分布出现了不对称性,图形的右下角出现缺角(图13)。其原因可能是缺少阴性结果的小样本研究的报道,因而认为本篇 Meta 分析有一定的风险存在潜在的发表偏倚,将来需要纳入更多阴性结果的小样本研究进一步加以分析。

3 讨论

3.1 有效性 在 PDR 的手术治疗过程中,由于新生血管的增殖,术中出血成为手术过程中一个常见的困扰,带来许多不确定的手术风险^[3]。本次 Meta 分析对比 PPV 术前预先玻璃体腔内注射 anti-VEGF 类药物的试验组患者和直接进行 PPV 的对照组患者在术中出血的发生概率和手术时间上的区别,分析的结果提示试验组的病例术中出血的发生概率显著低于对照组 ($P < 0.01$),而与上述推论相符的是,Meta 分析的结果同时证明了试验组的 PPV 手术持续时间明显短于对照组。根据相关的研究结果显示,其机制可能是 anti-VEGF 类药物的注射降低了玻璃体腔内

VEGF 的浓度,抑制了视网膜新生血管的增殖,从而降低了手术过程中的出血风险,缩短了手术时间。尽管对比过程中发现所纳入研究间存在异质性,但由于手术这一干预措施本身受到操作者技术水平等难以量化分析的因素影响,且 2 项对比行敏感性分析或亚组分析消除异质性后结果均未发生逆转,故仍考虑上述结论较为可靠。

尽管当前 PDR 患者行 PPV 手术治疗的成功率已经越来越高,但是术后玻璃体腔出血依然严重制约着对 PDR 患者的整体治疗效果。根据相关临床报道,术后玻璃体腔出血的发生率约为 7% ~ 63%^[32-34]。它不仅会影响患者术后视觉功能的恢复,严重者还会造成二次手术的风险,给患者带来沉重的心理影响和经济负担。近年来越来越多的临床医师尝试使用 anti-VEGF 药物对 PDR 患者进行术前或术中玻璃体腔注射,以期降低术后玻璃体腔出血的发生概率,然而这一干预措施的具体效果尚不明确,有学者分析认为这一措施能够明显降低早期术后玻璃体腔出血的可能性。但是由于药物在玻璃体腔内的浓度会随时间降低,而 PPV 手术过程中也会将玻璃体腔内的药物洗脱,因而对预防术后晚期的玻璃体腔出血效果不佳^[35]。然而本次 Meta 分析以术后 4wk 作为分界时间点,分别对比了试验组与对照组的术后早期(小于 4wk)及晚期(大于 4wk)玻璃体腔出血发生概率,结果显示无论是术后早期($P < 0.01$)还是晚期($P < 0.01$),试验组玻璃体腔出血的概率均明显小于对照组,因而可以认为术前玻璃体腔内注射 anti-VEGF 类药物可以有效降低 PDR 患者术后玻璃体腔出血的发生率。而有研究还表明在手术过程中注射 anti-VEGF 类药物同样可以减少术后玻璃体出血的发生概率^[36]。由于本项对比中存在一定的发表偏倚,需引起重视,将来需要更多大样本随机对照试验的数据来进一步验证上述结论。

本次 Meta 分析还对比了术后最佳矫正视力,结果显示试验组的术后最佳矫正视力并不优于对照组($P = 0.09$),而纳入的研究间存在显著的异质性(Q 统计量检验 $P < 0.01$, $I^2 = 96\%$)。由于术后最佳矫正视力受到多方面因素的共同影响,如患者的基线最佳矫正视力、术后玻璃体腔积血的吸收、术中硅油或惰性气体的置入等均可成为异质性的来源,故本项对比结论的可靠性还有待商榷,将来需要更多具有更加严格的排除标准及更为细化的分组方案的大样本随机对照试验来提供更为准确的临床数据。

医源性视网膜破裂同样也是导致手术效果不佳的重要并发症之一^[32],而术前玻璃体腔注射 anti-VEGF 类药物显然可以通过让术野更清晰以及让纤维膜的剥离更为顺利来降低视网膜破裂的发生率,本次 Meta 分析的结果证实了上述推测,显示试验组医源性视网膜破裂的发生概率显著低于对照组($P < 0.01$)。

综上所述,根据各疗效评估指标的分析结果,PPV 术前玻璃体腔内注射 anti-VEGF 类药物能够显著减少术中及术后并发症的发生概率,从而改善对 PDR 患者的综合治疗效果。虽然这一干涉措施在改善术后最佳矫正视力方面与对照组没有明显区别,但由于术后最佳矫正视力受到众多影响因素的共同作用,当前的随机对照试验中的大多数均未对基线最佳矫正视力、术后玻璃体腔积血的吸收时间、术中硅油或惰性气体的置入等影响因素分别进行讨论分析,故所纳入研究间异质性显著,本项对比的临床参考价值尚不明确,有待进一步研究。

3.2 安全性 本次 Meta 分析所纳入 16 篇研究中,没有见到任何严重的与 anti-VEGF 类药物玻璃体腔注射相关的眼内或全身系统性不良反应,故考虑试验组干涉措施的安全性单纯行 PPV 治疗相当。然而因本次纳入的研究样本量有限,将来还需要更多的大样本随机对照试验来提供数据进一步验证上述结论。在临床应用中,临床医师仍然应该为可能出现的小概率不良反应事件做好充分的准备。

3.3 本次 Meta 分析的局限性 (1)在本次研究中,共有三种不同的 anti-VEGF 药物被一起纳入分析研究中,此三类药物的化学结构及拮抗 VEGF 的机制均存在一定区别,可能导致临床异质性的产生。但由于本研究的关注重点为该类药物拮抗 VEGF 从而抑制视网膜新生血管的增殖这一作用对 PDR 患者行 PPV 治疗的影响,而采用何种 anti-VEGF 类药物进行治疗很大程度上取决于各地区的经济发展水平和药物的成本效用比值,如在中国的经济不发达地区,疗效确切且价格相对较低的国产新药康柏西普显然是首选,因此本研究将此三种理论基础及疗效均类似的药物共同纳入研究,以期能够对该类药物的整体疗效进行定性的分析,为临床实践提供较为可靠的参考。同时,由于当前大多数随机对照试验均采用贝伐单抗作为术前干涉药物,若单独对比雷珠单抗或康柏西普的疗效,则面临样本量小、分析结果缺乏可靠性的问题。若将来有更多大样本随机对照试验分别对比不同药物的疗效,届时分别进行单一药物术前干涉的疗效对比分析,显然能够得到临床偏倚更小、更加有说服力的分析结论。(2)由于本次研究干涉手段的特殊性,大多数纳入研究均未使用安慰剂进行空白注射,因而均未能能在研究过程中严格执行双盲,导致研究结果的可靠性降低。因此将来需要更多高质量的大样本随机对照试验来提供更为可靠的数据。(3)由于所纳入文献的数量偏少,本次研究未能对 anti-VEGF 类药物玻璃体腔内注射和 PPV 手术的最佳间隔时间进行分析。所纳入的研究中注射与手术的间隔时间为 1 ~ 20d 不等,难以进行量化的对比分析。根据相关的研究,当前认为术前 5 ~ 7d 进行注射产生的效果较好^[37],这一结论还有待更多的临床随机对照试验数据加以验证。与此同时,不同剂量的药物对手术结果的影响也尚不明确,本研究所纳入文献中,Modarres 采用了 2.5mg 的大剂量贝伐单抗注射,且并没有出现明显的不良反应。而 Manabe 则用 0.16mg 的小剂量贝伐单抗得到了和其余研究相似的疗效。因此,术前注射的药物剂量与疗效和安全性的关系还有待更多的研究加以阐明。(4)本次 Meta 分析纳入文献数量偏少,且只纳入了已发表文献的研究数据。采用漏斗图进行发表偏倚的检测结果显示可能有部分小样本阴性结果的文献未能得到发表,从而造成偏倚,将来的研究应进一步扩大检索范围,避免遗漏。

本研究共纳入临床随机对照试验 16 篇,共包含 923 眼,其中 493 眼 PPV 联合术前玻璃体腔内注射 anti-VEGF 组(试验组),430 眼单纯行 PPV 组(对照组)。通过 Meta 分析为临床上术前应用 anti-VEGF 类药物预防术中及术后并发症,改善手术治疗效果提供了较为可靠的循证医学证据。结果显示术前对患眼进行 anti-VEGF 类药物注射可以明显降低术中出血的发生概率,缩短手术持续时间,并减少术后玻璃体腔出血发生概率及医源性视网膜破裂发生概率。疗效稳定而显著,且发生副作用或不良事件的风险小,能够有效地改善 PDR 患者的手术治疗效果,减轻

患者的心理与经济负担。而在改善术后最佳矫正视力方面,上述干涉措施的效果则不明显,需要更多的研究加以验证。尽管本研究存在相应的局限性,但研究结果依然可以为相应的临床实践提供较为可靠的参考依据,具有一定的临床价值。而对 anti-VEGF 类药物玻璃体腔内注射和 PPV 手术的最佳间隔时间及药物剂量与疗效和安全性的关系等问题的进一步探索,则需要将来更多的临床试验来加以佐证。

参考文献

- Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010; 376(9735): 124-136
- Leasher JL, Bourne RR, Flaxman SR, et al. Global estimates on the number of people blind or visually impaired by diabetic retinopathy: a meta-analysis from 1990 to 2010. *Diabetes Care* 2016; 39(9): 1643-1649
- Sharma T, Fong A, Lai TY, et al. Surgical treatment for diabetic vitreoretinal diseases: a review. *Clin Exp Ophthalmol* 2016; 44(4): 340-354
- Roy S, Kern TS, Song B, et al. Mechanistic insights into pathological changes in the diabetic retina: implications for targeting diabetic retinopathy. *Am J Pathol* 2017; 187(1): 9-19
- 陈鲤敏,徐国焱,谢茂松,等. VEGF 基因多态性与 2 型糖尿病视网膜病变的相关性. *海峡科学* 2015; 3: 3-5
- Das A, McGuire PG. Retinal and choroidal angiogenesis: pathophysiology and strategies for inhibition. *Prog Retin Eye Res* 2003; 22(6): 721-748
- Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, et al. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2003; 22(1): 1-29
- Elman MJ, Qin H, Aiello LP, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology* 2012; 119(11): 2312-2318
- Andrade GC, Dias JR, Maia A, et al. Intravitreal injections of ziv-aflibercept for diabetic macular edema: a pilot study. *Retina* 2016; 36(9): 1640-1645
- Do D, Nguyen QD, Vitti R, et al. Intravitreal aflibercept injection in diabetic macular edema patients with and without prior anti-vascular endothelial growth factor treatment: outcomes from the phase 3 program. *Ophthalmology* 2016; 123(5): 850-857
- Boyer DS, Nguyen QD, Brown DM, et al. Outcomes with as-needed ranibizumab after initial monthly therapy: long-term outcomes of the phase iii ride and rise trials. *Ophthalmology* 2015; 122(12): 2504-2513
- Ip MS, Domalpally A, Sun JK, et al. Long-term effects of therapy with ranibizumab on diabetic retinopathy severity and baseline risk factors for worsening retinopathy. *Ophthalmology* 2015; 122(2): 367-374
- Dhoot DS, Avery RL. Vascular endothelial growth factor inhibitors for diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep* 2016; 16(12): 122
- Ajlan RS, Silva PS, Sun JK. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinal disease. *Semin Ophthalmol* 2016; 31(1-2): 40-48
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17(1): 1-12
- Yang X, Xu J, Wang R, et al. A randomized controlled trial of conbercept pretreatment before vitrectomy in proliferative diabetic retinopathy. *J Ophthalmol* 2016; 2016: 2473234
- 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

- 俞学群,曹国平,汤明霞. 玻璃体切除术联合药物治疗增殖性糖尿病视网膜病变的疗效. *国际眼科杂志* 2015; 15(8): 1402-1404
- 孙梅,李明新. 糖尿病视网膜病变围手术期的抗 VEGF 研究. *国际眼科杂志* 2015; 15(10): 1772-1774
- Manabe A, Shimada H, Hattori T, et al. Randomized controlled study of intravitreal bevacizumab 0.16 mg injected one day before surgery for proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2015; 35(9): 1800-1807
- 赵抒羽,梁先军,林英杰,等. 增生期糖尿病视网膜病变围手术期注射雷珠单抗的临床观察. *临床眼科杂志* 2014; 16(3): 237-240
- 刘身文,秦波,郭慧,等. 增生性糖尿病视网膜病变玻璃体切除术前不同时期注射贝伐单抗的临床观察. *国际眼科杂志* 2013; 13(7): 1408-1410
- Zaman Y, Azizur R, Memon AF. Intravitreal Avastin as an adjunct in patients with proliferative diabetic retinopathy undergoing pars plana vitrectomy. *Pakistan J Med Sci* 2013; 29(2): 116-119
- Farahvash MS, Majidi AR, Roohipoor R, et al. Preoperative injection of intravitreal bevacizumab in dense diabetic vitreous hemorrhage. *Retina* 2011; 31(7): 1254-1260
- Ahn J, Woo SJ, Chung H, et al. The effect of adjunctive intravitreal bevacizumab for preventing postvitrectomy hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2011; 118(11): 2218-2226
- Hernandez-Da Mota SE, Nunez-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
- 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
- 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
- Ahmadieh H, Shoeibi N, Entezari M, et al. Intravitreal bevacizumab for prevention of early postvitrectomy hemorrhage in diabetic patients: a randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2009; 116(4): 1943-1948
- 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). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246(6): 837-842
- El-Batarny AM. Intravitreal bevacizumab as an adjunctive therapy before diabetic vitrectomy. *Clin Ophthalmol* 2008; 2(4): 709-716
- Kamura Y, Sato Y, Deguchi Y, et al. Iatrogenic retinal breaks during 20-gauge vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol* 2013; 7: 29-33
- Khuthaila MK, Hsu J, Chiang A, et al. Postoperative vitreous hemorrhage after diabetic 23-gauge pars plana vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 2013; 155(4): 757-763
- Lee BJ, Yu HG. Vitreous hemorrhage after the 25-gauge transconjunctival sutureless vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2010; 30(10): 1671-1677
- Zhang ZH, Liu HY, Hernandez-Da Mota SE, et al. Vitrectomy with or without preoperative intravitreal bevacizumab for proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Ophthalmol* 2013; 156(1): 106-115
- Cheema RA, Mushtaq J, Al-Khars W, et al. Role of intravitreal bevacizumab (Avastin) injected at the end of diabetic vitrectomy in preventing postoperative recurrent vitreous hemorrhage. *Retina* 2010; 30(10): 1646-1650
- 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