

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2015.12.04

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2015.12.04>

围手术期注射Lucentis对增殖性糖尿病视网膜病变术中出血的影响的Meta分析

管国奇¹, 臧晶²

(1. 暨南大学, 广州 510632; 2 广东药学院附属第一医院眼科, 广州 510080)

[摘要] 目的: 采用Meta分析的方法系统评价围手术期注射Lucentis对增殖性糖尿病视网膜病变术中出血的影响。方法: Medline、Cochrane、PubMed图书馆及中国生物医学文献数据库和中国期刊全文数据库中手术眼治疗组术前行玻璃体腔Lucentis注射和对照组不行玻璃体腔Lucentis注射作为研究对象的文献。对纳入的文献行Meta分析。计算机检索上述数据库, 同时手工检索相关书籍、期刊和会议论文及其参考文献, 依据纳入和排除标准筛选文献, 对纳入研究进行数据提取。统计学分析采用RevMan5.2软件, 二分类变量采用比值比(OR)及其95%置信区间CI来表示。主要指标: 玻璃体切除术中视网膜出血情况。结果: 7项研究纳入分析, 其中治疗组159眼, 对照组149眼, 围手术期注射Lucentis的治疗组术中出血明显少于对照组(OR=56.93, 95% CI: 21.81-148.57, $P<0.01$)。结论: PDR患者行玻璃体切除术前玻璃体腔注射Lucentis可明显减少术中的出血量。

[关键词] 围手术期; Lucentis; PDR; 玻璃体切除术; 视网膜出血; 糖尿病视网膜病变

Meta-analysis of the effect of perioperative injection of Lucentis on intraoperative bleeding in patients with proliferative diabetic retinopathy

GUAN Guoqi, ZANG Jing

(1. Jinan University, Guangzhou 510632; 2. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510080, China)

Abstract **Objective:** To evaluate the influence of intraoperative bleeding in proliferative diabetic retinopathy patients by the perioperative injection of Lucentis by Meta-analysis system. **Methods:** Published literatures in Medline, Cochrane, PubMed Library and Chinese Biomedical Literature Database and Chinese Academic Journal which comparing the intraoperative bleeding between the surgical eye treatment group intravitreal Lucentis injections and the control group not intravitreal Lucentis injections for the study of literature. This is a Meta-analysis of prospective paired cohort study. A computerized search was performed in the databases with manually searching

收稿日期 (Date of reception): 2015-11-24

通信作者 (Corresponding author): 臧晶, Email: zang62@yahoo.com

of bibliographies of pertinent articles, journals and literature reference proceedings. According to inclusion and exclusion criteria, data extraction was conducted from included studies. The statistical analysis was performed by software RevMan5.2. The odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) was calculated for dichotomous variables. **Results:** Totally seven studies were included in the Meta-analysis involving 159 injection eyes and 149 non-injection contralateral eyes. Perioperative injection Lucentis intraoperative bleeding in the treatment group was obviously less than the control group (OR=56.93, 95% CI: 21.81-148.57, $P<0.01$). **Conclusion:** Intravitreal lucentis before vitrectomy can significantly reduce intraoperative bleeding in the PDR patients.

Keywords perioperative; Lucentis; proliferative diabetic retinopathy; diabetic retinopathy; vitrectomy; bleeding; hemorrhage; anti-VEGF

增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)作为糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)的后期表现,其最重要的标志是新生血管的形成,常可以导致玻璃体出血,新生血管膜及牵拉性视网膜病变以及持久的黄斑水肿渗出,从而导致失明及严重的视力丧失^[1-2]。

对于PDR,最行之有效的治疗方案是玻璃体手术切除,玻璃体手术可以清除PDR引起的玻璃体出血,松解玻璃体对视网膜的牵拉等,但PDR的增殖性纤维血管膜与视网膜粘连紧密,手术中牵拉或剥膜极易出现大量出血,难止血,大量的出血势必影响手术视野而导致手术时间的延长,而且容易发生医源性视网膜损伤等并发症^[3]。如何解决玻璃体切除术中的出血难题,已成为当今国际共同探讨的热点问题。随着由美国生物科技公司基因技术公司研制的Lucentis的诞生,眼内注射Lucentis已成为治疗眼部血管性疾病的新趋势和研究热点。目前已有研究^[4-6]表明,PDR患者眼内注射Lucentis可促进新生血管萎缩退化和玻璃体体积血吸收,那么术前使用Lucentis是否能够减轻术中出血、方便手术呢?我们采用Meta分析的方法对围手术期注射Lucentis对PDR术中出血的影响进行了评价。

1 资料和方法

1.1 检索策略

计算机检索Medline、Cochrane、PubMed图书馆及中国生物医学文献数据库和中国期刊全文数据库中图书馆及中国生物医学文献数据库。中文检索词为围手术期、雷珠单抗、Lucentis、玻璃体切除术、视网膜出血、糖尿病视网膜病变、增殖期糖尿病视网膜病变、抗-VEGF等;英文检索词为

Perioperative、Lucentis、bevacizumab (Avastin)、Anti-VEGF、Diabetic retinopathy、Proliferative diabetic retinopathy、PDR、Vitrectomy、Hemorrhage、Bleeding等。检索时间从1978年1月至2014年10月,语言种类及发表状态均不限制。同时手工检索相关书籍、期刊和会议论文及其参考文献。

1.2 文献纳入与排除标准

文献纳入标准:研究类型为PDR患者行玻璃体切除手术,治疗组为术前行玻璃体腔Lucentis注射和对照组不行玻璃体腔Lucentis注射的前瞻性研究;随访时间至少在6个月以上;观察指标至少包括患者术中发生严重出血的病例数。排除会议论文摘要、重复发表、病例报告、综述及信件等。

1.3 文献评价及资料提取

所有论文由两位研究者通过题目和摘要来确定研究的相关性,然后评价全文来确定是否纳入分析。所有数据由两位研究者通过标准的数据提取表格进行独立提取。提取的数据包括研究者、研究地点、发表时间、随访时间、样本数量、研究对象特征、干预措施以及终点数据等。在此过程中,两位研究者意见产生分歧时通过协商达成一致。

1.4 统计学处理

Meta分析采用RevMan5.2软件。二分类变量采用比值比(odds ratios, OR)及其95%置信区间(confidence intervals, CI)来表示。采用Q统计量法检验各研究之间的异质性,并用 I^2 定量评估异质性的大小,根据异质性检验结果选择数据合并方法。若各研究结果间无显著异质性,则采用固定

效应模型进行数据合并；若各研究结果间存在显著异质性，则采用随机效应模型，并对可能异质性的因素如糖尿病病程和糖尿病控制情况进行亚组分析或敏感性分析，采用倒漏斗图来评估发表偏移。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入研究特征

按照既定的检索策略，最终7项研究^[5,7-12]纳入 Meta 分析。纳入分析的7项研究共纳入308例PDR患者，其中159眼作为治疗眼行术前玻璃体腔注

射Lucentis，149眼作为对照眼术前玻璃体腔不注射Lucentis。随访时间均为6个月。7项研究的手术方法、DR的诊断分级标准及DR进展判定方法均相似。

2.2 玻璃体切除术中视网膜出血情况

7项研究均观察了治疗组手术眼和对照组手术眼在PDR玻璃体切除术中眼底出血的进展情况。图1显示了每一项研究的OR值和95%CI。各项研究间异质性检验差异无统计学意义($I^2 = 0\%$, $P = 0.98$)。采用固定效应模型合并，合并后的OR值为54.86(95% CI: 20.96-143.60; $P < 0.01$),差异具有统计学意义。图2表明不存在明显的发表偏移。

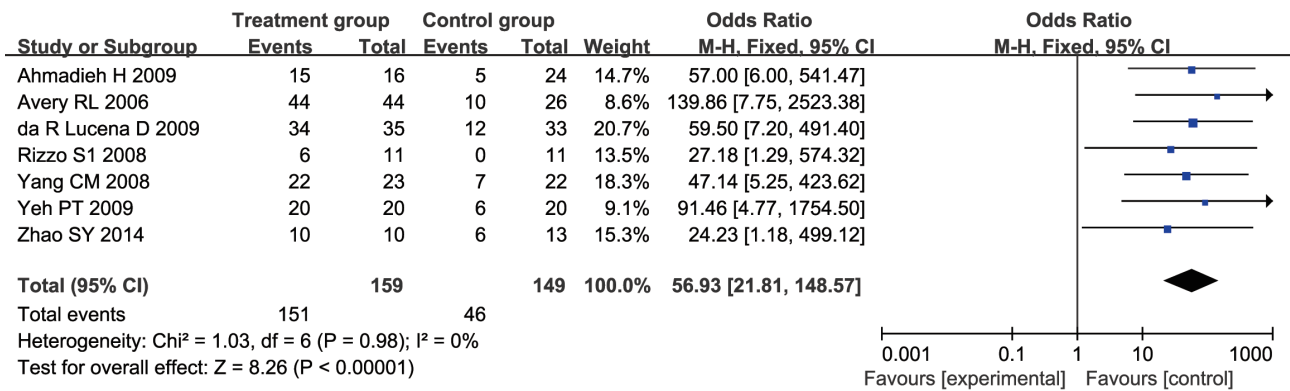


图1 治疗组与对照组手术眼中未出血情况的比较

Figure 1 Comparison of bleeding during surgery between eyes in the treatment and control groups

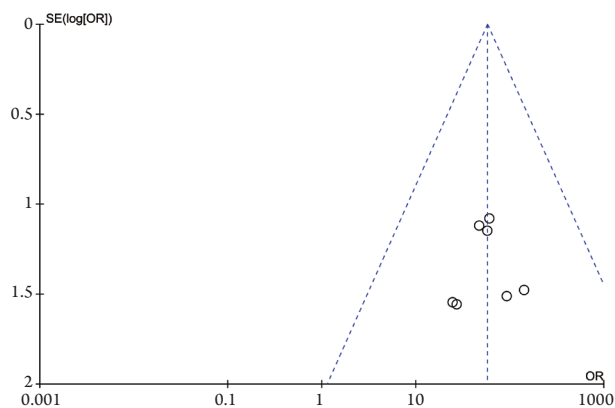


图2 7项术中未出血研究的倒漏斗图

Figure 2 The inverted funnel plot of the seven studies of intraoperative bleeding

3 讨论

本文运用Meta分析的方法系统评价了围手术期注射Lucentis对PDR术中出血的影响。分析结果表明，治疗组手术眼较对照组手术眼中出血情况明显减少，手术时间明显缩短。随访6个月发现，PDR患者行玻璃体切除术前玻璃体腔注射Lucentis，术后并发症减少，术后最佳矫正视力有所提高，玻璃体腔增生再出血的情况明显减少。

PDR新生血管形成的发生与发展是当今临床所面临的难题,因为新生血管的出血可使玻璃体的完整性丧失,形成玻璃体、视网膜机化膜,引发牵引性视网膜脱离,损害视功能,增加手术中大量出血,难止血的风险,大量的出血影响手术视野而

导致手术时间的延长, 而且易诱发医源性视网膜损伤等并发症。

近些年来, 随着分子生物学和细胞生物学技术的深入研究, 细胞因子在DR中的作用越来越被关注和研究。临床上应用Lucentis治疗DR(尤其是PDR)的研究越来越被关注, 研究^[6,13-19]表明, Lucentis治疗PDR可使新生血管明显减少或消失, 通过阻断新生血管芽胞形成, 抑制新生血管发生以减少PDR患者眼底的出血及渗出、减轻视网膜水肿, 降低手术中剥膜出血的风险, 缩短手术时间, 减少术后并发症的发生及提高视力等。而本研究利用Lucentis消退新生血管的作用机制, 检索到的7项研究予PDR患者术前注射Lucentis, 可使新生血管明显减少或消失, 术中患者大部分增生膜变薄, 极少出血, 手术视野清晰, 缩短手术时间, 减少医源性视网膜裂孔的发生, 同时由于视网膜水肿减轻, 渗出减少, 使增生膜易于剥除, 易于行视网膜光凝, 术后再出血再增生的情况明显减少。

纳入随机临床对照试验是最理想的选择, 但是鉴于该问题的特殊性, 很难选择糖尿病、高血压等全身控制情况以及DR程度接近的两组患者, 而且采用随机的方法分配到任一组, 那么分配到对照组患者随访半年, 有可能延误术后并发症的处理, 不符合伦理学原则。虽然该研究方法有不同程度的缺陷, 但对于我们的研究目的而言仍有一定的说服力。

综上所述, 围手术期注射Lucentis可明显减少PDR变术中出血, 缩短手术时间, 减少手术并发症, 降低术后玻璃体再增生及出血的发生率。但样本量较小、随访时间短是该研究的不足, 其论证强度有限, 对于围手术期注射Lucentis可减少PDR术中出血的确切疗效以及最佳注射时间等研究仍需要大量数据、样本及前瞻性随机对照研究来进一步求证。尽管有很多不足, 但我们的研究对PDR患者仍是一个福音, 具有良好的应用前景。

参考文献

1. Ciardella AP, Klancnik J, Schiff W, et al. Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory diabetic macular oedema with hard exudates: an optical coherence tomography study[J]. Br J Ophthalmol, 2004, 88: 1131-1136.
2. Micelli Ferrari T, Sborgia L, Furino C, et al. Intravitreal triamcinolone acetate: valuation of retinal thickness changes measured by optical coherence tomography in diffuse diabetic macular edema[J]. Eur J Ophthalmol, 2004, 14: 321-324.
3. Nicholson BP, Schachat AP. A review of clinical trials of anti-VEGF agents for diabetic retinopathy[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2010, 248: 915-930.
4. Minnella AM, Savastano CM, Ziccardi L, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in proliferative diabetic retinopathy[J]. Acta Ophthalmol, 2008, 86: 683-687.
5. Avery RL, Pearlman J, Pieramic DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy[J]. Ophthalmology, 2006, 113: 1695.e1-e15.
6. Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage[J]. Retina, 2006, 26: 275-278.
7. Yang CM, Yeh PT, Yang CH, et al. Bevacizumab pretreatment and long-acting gas infusion on vitreous clear-up after diabetic vitrectomy[J]. Am J Ophthalmol, 2008, 146: 211-217.
8. 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: 1943-1948.
9. Yeh PT, Yang CM, Lin YC, et al. Bevacizumab pretreatment in vitrectomy with silicone oil for severe diabetic retinopathy[J]. Retina, 2009, 29: 768-774.
10. Zhao SY, Liang XJ, Lin YJ, et al. Pars plana vitrectomy assisted with lucentis for proliferative diabetic retinopathy[J]. J Clin Ophthalmol, 2014, 22: 237-240.
11. 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: 837-842.
12. da R Lucena D, Ribeiro JA, Costa RA, et al. Intraoperative bleeding during vitrectomy for diabetic tractional retinal detachment with versus without preoperative intravitreal bevacizumab (IBeTra study) [J]. Br J Ophthalmol, 2009, 93: 688-691.
13. Oshima Y, Sakaguchi H, Gomi F, et al. Regression of iris neovascularization after intravitreal injection of bevacizumab in patients with proliferative diabetic retinopathy[J]. Am J Ophthalmol, 2006, 142: 155-158.
14. Moradian S, Ahmadi H, Malihi M, et al. Intravitreal bevacizumab in active progressive proliferative diabetic retinopathy[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2008, 246: 1699-1705.

15. Chen E, Park CH. Use of intravitreal bevacizumab as a preoperative adjunct for tractional retinal detachment repair in severe proliferative diabetic retinopathy[J]. *Retina*, 2006, 26: 699-700.
16. Messias A, Ramos Filho JA, Messias K, et al. Electroretinographic findings associated with panretinal photocoagulation (PRP) versus PRP plus intravitreal ranibizumab treatment for high-risk proliferative diabetic retinopathy[J]. *Doc Ophthalmol*, 2012, 124: 225-236.
17. Arevalo JF, Wu L, Sanchez JG, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for proliferative diabetic retinopathy: 6-months follow-up[J]. *Eye (Lond)*, 2009, 23: 117-123.
18. Salam A, Mathew R, Sivaprasad S, et al. Treatment of proliferative diabetic retinopathy with anti-VEGF agents[J]. *Acta Ophthalmol*, 2011, 89: 405-411.
19. Ishikawa K, Honda S, Tsukahara Y, et al. Preferable use of intravitreal bevacizumab as a pretreatment of vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy[J]. *Eye (Lond)*, 2009, 23: 108-111.

本文引用: 管国奇, 臧晶. 围手术期注射Lucentis对增殖性糖尿病视网膜病变术中出血的影响的Meta分析[J]. 眼科学报, 2015. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2015.12.04

Cite this article as: GUAN Guoqi, ZANG Jing. Meta-analysis of the effect of perioperative injection of Lucentis on intraoperative bleeding in patients with proliferative diabetic retinopathy[J]. *Eye Sci*, 2015. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2015.12.04