

· 临床研究 ·

康柏西普辅助玻璃体切割术治疗增生性糖尿病视网膜病变的 Meta 分析

司霞 孙楚枫 陈月 冯婉玉 封宇飞

北京大学人民医院药剂科 100044

通信作者:冯婉玉,Email:renminyaojike@sina.com

【摘要】 目的 系统评价术前玻璃体腔注射康柏西普(IVC)对玻璃体切割术(PPV)治疗增生性糖尿病视网膜病变(PDR)的疗效及安全性。方法 计算机检索 EMBase、PubMed、Cochrane Library、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库和维普数据库中已发表的术前 IVC 联合 PPV 治疗 PDR 的随机对照试验(RCT)研究、队列研究及病例对照研究,根据纳入标准和排除标准独立对文献进行筛选及数据提取。采用改良 Jadad 量表对纳入的随机对照试验研究进行质量评价,采用纽卡斯尔渥太华量表(NOS)对纳入的队列研究或病例对照研究进行质量评价。应用 RevMan 5.3 软件对数据进行 Meta 分析。结果 共纳入 11 个随机对照试验研究、2 个队列研究和 10 个病例对照研究,包含 1 625 例患者 1 844 眼。所有 RCT 文献质量评分均 ≥ 3 ,所有队列研究和病例对照研究的 NOS 评分均 ≥ 5 。Meta 分析结果显示,术前 IVC 组总疗效明显优于单纯 PPV 组,差异有统计学意义($RR = 1.31, 95\% CI: 1.21 \sim 1.42, P < 0.001$)。与单纯 PPV 组相比,术前 IVC 组可以缩短手术时间($MD = -21.11, 95\% CI: -26.39 \sim -15.83, P < 0.001$),降低 VEGF 水平($MD = -15.33, 95\% CI: -19.40 \sim -11.26, P < 0.001$),减少术中出血、医源性视网膜裂孔及术后玻璃体再出血和一过性眼压升高的发生率,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。结论 术前 IVC 辅助 PPV 治疗 PDR 的临床疗效优于单用 PPV,并发症减少,未见严重不良反应。

【关键词】 康柏西普; 增生性糖尿病视网膜病变; 玻璃体切割术; 血管内皮生长因子; Meta 分析

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200715-00498

A Meta-analysis of the effects of intravitreal conbercept as an adjunct before vitrectomy in proliferative diabetic retinopathy

Si Xia, Sun Chufeng, Chen Yue, Feng Wanyu, Feng Yuwei

Department of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Corresponding author: Feng Wanyu, Email: renminyaojike@sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of preoperative intravitreal conbercept (IVC) as an adjunct to pars plana vitrectomy (PPV) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy (PDR). **Methods** A systematic search in EMBase, PubMed, Cochrane Library, Chinese periodical full text database (CNKI), Wanfang database and VIP database were conducted, studies about the effectiveness and safety of IVC combined with PPV in the management of PDR were collected. Two researchers independently screened the studies according to the inclusion criteria and exclusion criteria, and extracted the data. The quality of the randomized controlled trial (RCT) was evaluated by the modified Jadad scale, and the quality of the cohort study or case-control study was evaluated by the Newcastle Ottawa scale (NOS). Rev Man 5.3 was applied for data analysis. **Results** A total of 11 RCTs, 2 cohort studies and 10 case-control studies involving 1 625 patients and 1 844 eyes were included. The final Jadad score for each RCT was more than 3, and the final NOS score for each cohort study and case-control study was more than 5. The results of Meta-analysis showed that the total effectiveness of treatment was significantly higher in the preoperative IVC group than that in the simple PPV group ($RR = 1.31, 95\% CI: 1.21 \sim 1.42, P < 0.001$). The average operation duration was significantly shorter in the preoperative IVC group compared with that in the simple PPV group ($MD = -21.11, 95\% CI: -26.39 \sim -15.83, P < 0.001$). The level of VEGF was significantly lower in the preoperative IVC

group than that in the simple PPV group (MD = -15.33, 95% CI: -19.40--11.26, $P < 0.001$). Preoperative IVC could reduce the incidences of intraoperative bleeding, iatrogenic retinal breaks, postoperative recurrent vitreous hemorrhage and temporary increase of intraocular pressure, with statistically significant differences between them (all at $P < 0.05$). **Conclusions** Preoperative intravitreal injection of conbercept shows better effect and safer than vitrectomy alone, and it has no serious side effect.

[Key words] Conbercept; Proliferative diabetic retinopathy; Vitrectomy; Vascular endothelial growth factor; Meta-analysis

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200715-00498

增生性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 是糖尿病的严重并发症之一, 是糖尿病中晚期微血管病变的结果, 同时患者血液处于高凝状态, 加重视网膜血管病变, 如不及时防治, 可导致患者视力减退, 甚至失明^[1]。玻璃体切割术 (pars plana vitrectomy, PPV) 可以有效治疗晚期 PDR, 但随着新生血管增多及原有血管纤维化, 剥离纤维新生血管膜时常引起视网膜撕裂或严重出血。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是刺激视网膜新生血管形成的重要细胞因子^[2]。研究发现, 糖尿病患者体内 VEGF 呈高水平表达, 促进新生血管形成, 严重损伤患者视力。已有大量研究证实术前玻璃体腔注射抗 VEGF 药物如雷珠单抗和贝伐单抗辅助 PPV 治疗 PDR 安全有效^[3-4]。康柏西普是中国自主研发的重组融合蛋白, 于 2013 年底在国内上市, 可以同时抑制 VEGF-A、VEGF-B 和胎盘生长因子 (placental growth factor, PlGF), 与单抗类抗 VEGF 药物相比, 其具有亲和力强、靶点多、价格适中等优点^[5-6]。目前, 康柏西普主要用于治疗湿性年龄相关性黄斑变性, 其辅助 PPV 治疗 PDR 仍属于超适应证用药。本研究采用循证医学的研究方法, 对康柏西普辅助 PPV 治疗 PDR 的安全性和有效性进行 Meta 分析, 以期为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

由 2 名研究者分别独立检索 Embase、PubMed、Cochrane Library、中国期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库和维普数据库。检索时限均为建库至 2018 年 3 月。以“康柏西普”、“朗沐”、“增生性糖尿病视网膜病变”、“增生型糖尿病视网膜病变”、“增殖性糖尿病视网膜病变”、“玻璃体切割术”、“玻璃体切除术”为中文检索词, “conbercept”、“proliferative diabetic retinopathy”、“vitrectomy”为英文检索词, 运用逻辑符、通配符及范围运算符制定检索式。手工检索纳入文献

的参考文献。

1.2 纳入标准和排除标准

检索文献的纳入标准: (1) 已发表的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)、队列研究或病例对照研究。语种限定为中文和英文。(2) 研究对象符合 PDR 诊断标准, 既往无心脏、脑、肝脏、肾脏等系统严重疾病及眼科手术史患者; 患者年龄、性别不限。(3) 干预措施 试验组采用术前玻璃体腔注射康柏西普 (intravitreal injection of conbercept, IVC) 联合 PPV, 对照组单行 PPV, PPV 的方法不限。(4) 研究结局观察项目至少包含下述指标之一: ①总有效率; ②手术时间; ③VEGF 水平; ④手术并发症。排除标准: (1) 数据不完整, 无法利用的文献; (2) 重复发表的文献; (3) 动物实验研究; (4) 综述、评论、个案报告、学位论文、会议论文。

1.3 资料提取和质量评价

由 2 名研究者根据纳入标准和排除标准独立对文献进行筛选及数据提取, 提取资料信息包括作者姓名、发表日期、文献设计类型、样本量、年龄、干预措施、随访时间、观察指标。选用改良 Jadad 量表对纳入的 RCT 进行质量评价: (1) 随机序列的产生 恰当为 2 分, 不清楚为 1 分, 不恰当为 0 分; (2) 分配隐藏 恰当为 2 分, 不清楚为 1 分, 不恰当为 0 分; (3) 盲法 恰当为 2 分, 不清楚为 1 分, 不恰当为 0 分; (4) 撤出与退出 描述为 1 分, 未描述为 0 分。RCT 总分为 7 分, 1~3 分为低质量研究, 4~7 分为高质量研究。选用纽卡斯尔渥太华量表 (Newcastle-Ottawa Scale, NOS) 对纳入的队列研究或病例对照研究进行质量评价: 研究对象的选择项共 4 分, 组间可比性共 2 分, 结局或暴露共 3 分, 总分为 9 分, 0~4 分为低质量, 5~9 分为高质量。由 2 名研究者根据质量标准对纳入研究文献独立评估, 意见不一致时, 通过讨论或由第三方协助解决。

1.4 统计学方法

采用 Rev Man 5.3 软件对数据进行统计分析。二分类变量、连续变量分别采用相对危险度 (risk ratio,

RR)、均数差 (mean difference, MD) 为效应量,以 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 表示。采用 χ^2 检验进行异质性检验,当各研究间无统计学异质性 ($P > 0.1, I^2 < 50%$) 时,采用固定效应模型进行分析;否则采用随机效应模型并根据可能出现的异质性因素进行亚组分析。采用逐一排除法进行敏感性分析以评价研究结果的稳定性。采用倒漏斗图评估发表偏倚。当纳入数据不能进行 Meta 分析时,则行描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出文献 222 篇,通过阅读题目及摘要筛选出文献 44 篇,进一步阅读全文根据纳入及排除标准最终纳入 23 篇文献,其中英文 2 篇,中文 21 篇 (图 1)。

2.2 纳入文献基本特征

纳入 Meta 分析的 23 篇文献,共包括 1 625 例患者 1 844 眼;包含 11 个 RCT 研究、2 个队列研究和 10 个病例对照研究。纳入文献的基本情况见表 1。

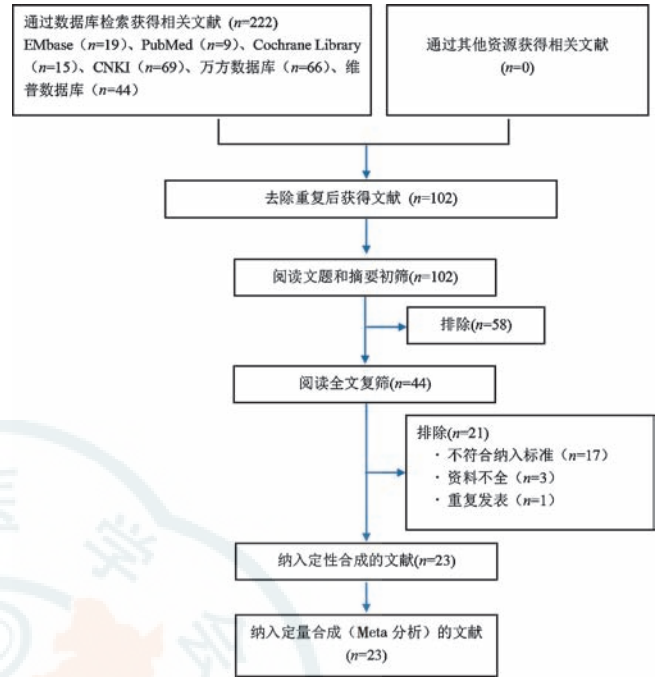


图 1 文献筛选流程

Figure 1 Literature screening process

表 1 纳入研究文献的基本情况
Table 1 Basic information of included studies

作者	年份	干预措施	例数/眼数	年龄 (岁)	VEGF (pg/ml)	随访时间 (个月)
Yang 等 ^[7]	2016	试验组:术前 3 d 0.5 mg IVC 对照组:23G PPV	46/54 42/53	48.63±8.24 49.64±8.71	- -	3
Su 等 ^[8]	2016	试验组:术前 7 d 0.5 mg IVC 对照组:23G PPV	18/18 18/18	- -	- -	3
冉起等 ^[9]	2016	试验组:术前 0.5 mg IVC 对照组:23G PPV	27/28 28/29	47.5±3.2 49.5±5.4	- -	1
李建军等 ^[10]	2016	试验组:术前 7 d 0.5 mg IVC 对照组:PPV	31/50 30/51	54.6±8.2 55.9±8.4	167.65±36.92 166.82±30.75	1.5
张招德 ^[11]	2016	试验组:术前 7 d IVC 对照组:23G PPV	32/54 32/55	71.36±5.05 73.98±5.05	168.34±45.44 168.41±44.96	1
王科 ^[12]	2016	试验组:术前 0.5 mg IVC 对照组:23G PPV	38/38 38/38	- -	- -	-
宋华 ^[13]	2017	试验组:术前 0.5 mg IVC 对照组:PPV	45/45 45/45	60.38±6.75 59.93±6.81	169.34±38.32 170.62±37.78	2
孙连义等 ^[14]	2017	试验组:术前 3 d 0.5 mg IVC 对照组:25G PPV	40/41 40/42	48.73±9.46 45.16±8.91	- -	3
敖秀芹等 ^[15]	2017	试验组:术前 5-7 d 0.5 mg IVC 对照组:PPV	25/27 25/28	35-81	- -	-
张晖等 ^[16]	2017	试验组:术前 7 d 0.5 mg IVC 对照组:PPV	42/60 42/58	43-73	- -	-
刘斌虎等 ^[17]	2018	试验组:术前 3 d 0.5 mg IVC 对照组:25G PPV	38/40 38/40	47.4±8.6 47.8±8.4	- -	3
陈小瑾 ^[18]	2016	试验组:术前 3-6 d 1 mg IVC 对照组:PPV	53/53 47/47	27-68	- -	6
朴天华等 ^[19]	2016	试验组:术前 3 d 0.5 mg IVC 对照组:23G PPV	40/40 39/39	25-75	- -	12
曾广川等 ^[20]	2017	试验组:术前 5-7 d 0.5 mg IVC 对照组:PPV	24/26 23/25	55.46±7.48 53.57±5.96	- -	3-12

续表

作者	年份	干预措施	例数/ 眼数	年龄 (岁)	VEGF (pg/ml)	随访时间 (个月)
肖紫云等 ^[21]	2017	试验组:术前 7 d 0.5 mg IVC	25/25	4.16±8.21	-	3
		对照组:23G PPV	28/28	46.14±6.81	-	
吴志勇等 ^[22]	2017	试验组:术前 3-7 d 0.5 mg IVC	24/28	55.89±8.96	-	6
		对照组:23G PPV	25/30	56.30±8.11	-	
周林等 ^[23]	2017	试验组:术前 5-7 d 0.5 mg IVC	36/41	46.23±9.42	-	6
		对照组:23G PPV	40/44	-	-	
周用谋等 ^[24]	2017	试验组:术前 3-7 d 1 mg IVC	18/22	72.46±4.61	-	6
		对照组:25G PPV	17/20	69.83±5.47	-	
陈方方 ^[25]	2017	试验组:术前 6 d 0.5 mg IVC	40/42	55.2±4.1	-	-
		对照组:23G PPV	40/41	56.3±4.4	-	
王文等 ^[26]	2017	试验组:术前 7 d 0.5 mg IVC	50/50	61.28±5.39	168.49±15.39	1
		对照组:PPV	50/50	59.76±5.57	169.37±18.48	
郭婧等 ^[27]	2017	试验组:术前 3 d 0.5 mg IVC	31/32	47.53±5.97	-	3-6
		对照组:23G PPV	35/35	48.66±6.35	-	
尹妮等 ^[28]	2017	试验组:术前 3 d 0.5 mg IVC	64/78	56.52±12.74	-	1
		对照组:23G PPV	59/71	57.94±13.36	-	
周怀胜等 ^[29]	2018	试验组:术前 3 d 0.5 mg IVC	27/31	55.65±7.63	-	3
		对照组:25G PPV	30/34	57.15±10.42	-	

注:IVC:玻璃体腔注射康柏西普;PPV:玻璃体切割术;VEGF:血管内皮生长因子;-:未提及
 Note:IVC:intravitreal injection of conbercept;PPV:pars plana vitrectomy;VEGF:vascular endothelial growth factor;-:not mentioned

2.3 纳入研究的质量评价

在 11 个 RCT 中,1 项研究未提及基线均衡性,其余 10 项研究报道了患者的基线情况,具有可比性;所有研究均在文中提及随机,4 项研究采用随机数字表法,1 项研究采用计算机软件随机,其余文献未描述具体随机方法;所有研究均未指出分配是否隐藏及盲法情况。所有 RCT 文献质量评分均≥3(表 2)。所有队列研究和病例对照研究的 NOS 评分均≥5(表 3)。

表 2 纳入 RCT 研究的方法学质量评价
Table 2 Methodological quality assessment of the included RCT studies

作者	年份	随机方法	分配 隐藏	盲法	撤出 退出	基线	改良 Jadad 评分
Yang 等 ^[7]	2016	随机字样	未描述	未描述	描述	相似	4
Su 等 ^[8]	2016	随机字样	未描述	未描述	描述	相似	4
冉起等 ^[9]	2016	随机字样	未描述	未描述	未描述	相似	3
李建军等 ^[10]	2016	随机数字表法	未描述	未描述	未描述	相似	4
张招德 ^[11]	2016	随机字样	未描述	未描述	未描述	相似	3
王科 ^[12]	2016	随机数字表法	未描述	未描述	未描述	相似	4
宋华 ^[13]	2017	随机字样	未描述	未描述	未描述	相似	3
孙连义等 ^[14]	2017	随机字样	未描述	未描述	未描述	相似	3
敖秀芹等 ^[15]	2017	随机数字表法	未描述	未描述	未描述	未描述	4
张晖等 ^[16]	2017	随机数字表法	未描述	未描述	未描述	相似	4
刘斌虎等 ^[17]	2018	计算机软件随机	未描述	未描述	未描述	相似	4

注:RCT:随机对照试验
 Note:RCT:randomized controlled trial

表 3 纳入队列研究/病例对照研究的方法学质量评价
Table 3 Methodological quality assessment of the included cohort or case-control studies

作者	年份	研究对象 的选择	组间 可比性	结局或 暴露	NOS 评分
陈小瑾 ^[18]	2016	3	2	2	7
朴天华等 ^[19]	2016	3	2	2	7
曾广川等 ^[20]	2017	2	2	1	5
肖紫云等 ^[21]	2017	2	2	2	6
吴志勇等 ^[22]	2017	2	1	2	5
周林等 ^[23]	2017	2	1	2	5
周用谋等 ^[24]	2017	2	2	2	6
陈方方 ^[25]	2017	3	2	1	6
王文等 ^[26]	2017	2	2	1	5
郭婧等 ^[27]	2017	2	2	2	6
尹妮等 ^[28]	2017	2	2	2	6
周怀胜等 ^[29]	2018	2	2	2	6

注:NOS:纽卡斯尔渥太华量表
 Note:NOS:Newcastle-OttawaScale

2.3 术前 IVC 联合 PPV 治疗 PDR 的 Meta 分析

2.3.1 总有效率 7 项研究共 485 眼报道了临床疗效,各研究间无明显异质性($P=0.37, I^2=8%$),采用固定效应模型(图 2)。Meta 分析结果表明,术前 IVC 组患者的总有效率高于对照组,差异有统计学意义($RR=1.31, 95% CI:1.21 \sim 1.42, P<0.001$)。

2.3.2 手术时间 15 项研究报道了 1 077 眼手术时间,各研究间有明显异质性($P < 0.001, I^2 = 92%$),采用随机效应模型。Meta 分析结果表明,与对照组比较,术前 IVC 可以缩短平均手术时间,差异有统计学意义($MD = -21.11, 95% CI: -26.39 \sim -15.83, P < 0.001$)。

按照研究类型对纳入的研究进行亚组分析,6 个 RCT 研究间有明显异质性($P < 0.001, I^2 = 95%$),采用随机效应模型,术前 IVC 组与对照组平均手术时间比较,差异有统计学意义($MD = -16.11, 95% CI: -26.48 \sim -5.74, P = 0.002$);1 个队列研究报道术前 IVC 组平均手术时间为(25.26 ± 10.31) min,明显短于对照组的(41.12 ± 13.54) min,差异有统计学意义($t = 7.015, P < 0.05$)。8 个病例对照研究间有明显异质性($P < 0.001, I^2 = 86%$),采用随机效应模型;术前 IVC 组与对照组平均手术时间比较,差异有统计学意义($MD = -25.50, 95% CI: -31.54 \sim -19.46, P < 0.001$) (图 3)。

2.3.3 VEGF 水平

4 项研究共报道了 355 眼随访 1 个月时 VEGF 水平,各研究间无明显异质性($P = 0.56, I^2 = 0%$),采用固定效应模型。Meta 分析结果表明,术前 IVC 组 VEGF 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($MD = -15.33, 95% CI: -19.40 \sim -11.26, P < 0.001$) (图 4)。

2.3.4 并发症 17 项研究报道了术前 IVC 辅助 PPV 治疗 PDR 时并发症的发生情况。与对照组相比,术前 IVC 组术中出血、医源性视网膜裂孔及术后玻璃体再积血、一过性眼压升高的发生率明显降低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$) (表 4)。

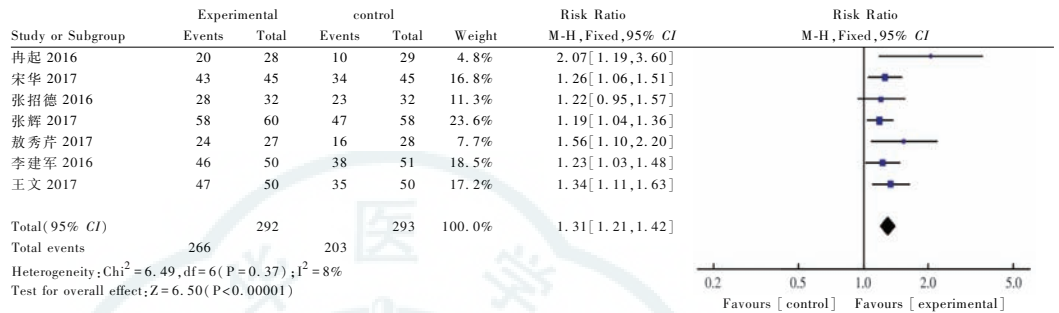


图 2 术前 IVC 组与对照组总有效率的 Meta 分析森林图 CI:可信区间
Figure 2 Forest plot of Meta-analysis in total effective rate between preoperative IVC group and control group CI: confidence interval

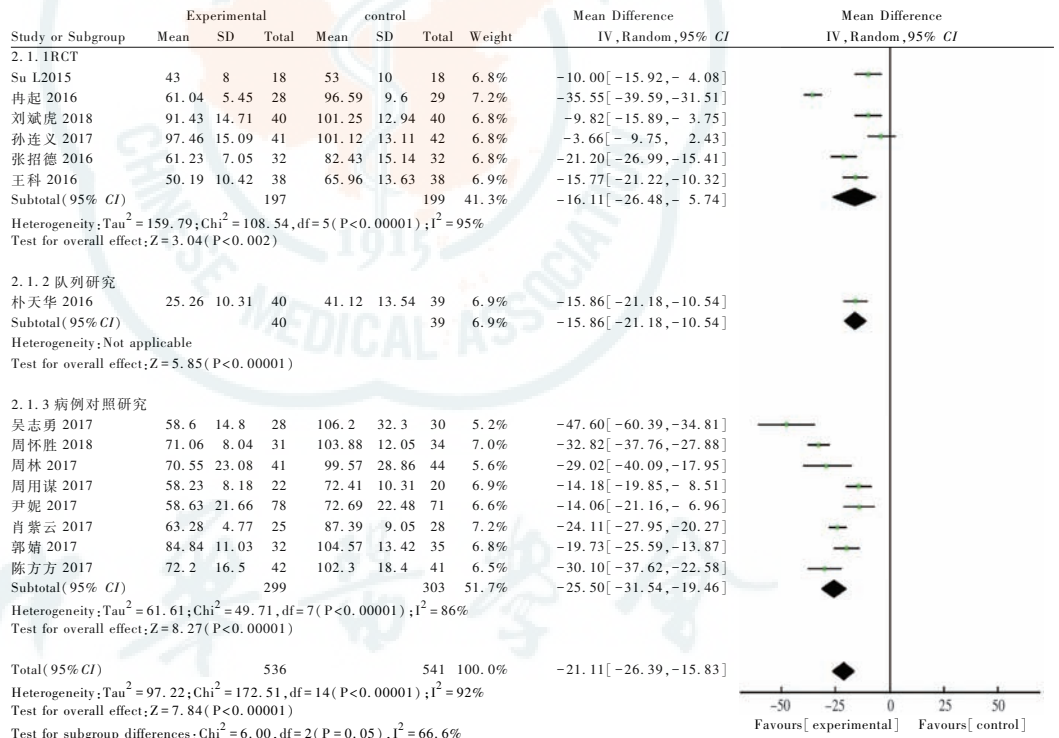


图 3 术前 IVC 组与对照组手术时间的 Meta 分析森林图 CI:可信区间
Figure 3 Forest plot of Meta-analysis in operation duration between preoperative IVC group and control group CI: confidence interval

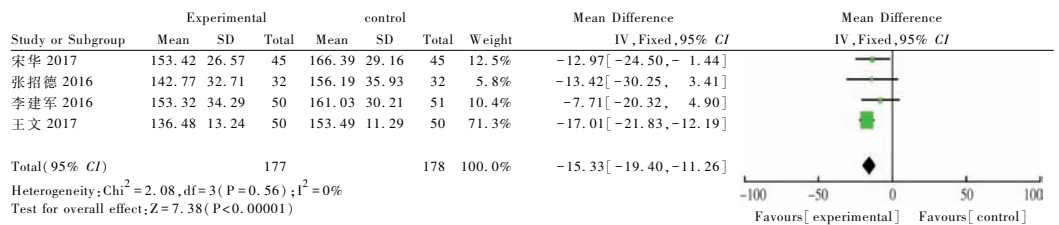


图 4 随访 1 个月时术前 IVC 组与对照组 VEGF 水平的 Meta 分析森林图 CI:可信区间
Figure 4 Forest plot of Meta-analysis in the VEGF level between preoperative IVC group and control group at the first month after treatment CI: confidence interval

表 4 术前 IVC 组与对照组手术并发症的 Meta 分析
Table 4 Meta-analysis of complication rates between the preoperative IVC group and control group

并发症	文献数量(篇)	总眼数 (术前 IVC 组/ 对照组)	并发症眼数 (术前 IVC 组/ 对照组)	异质性检验		适用效 应模型	RR	95% CI	Z 值	P 值
				P 值	I ² (%)					
术中出血	11 ^[7-8,11,14,17,23-25,27-29]	431/430	117/230	<0.001	83	随机	0.36	0.22-0.57	4.27	<0.001
医源性视网膜裂孔	12 ^[8-9,14,17,20,22-25,27-29]	427/429	39/125	0.91	0	固定	0.32	0.23-0.44	6.92	<0.001
玻璃体再积血	15 ^[7-9,14,17-24,27-29]	557/555	44/145	0.74	0	固定	0.31	0.23-0.42	7.63	<0.001
一过性眼压升高	5 ^[12,14,18-19,27]	204/201	12/27	0.28	21	固定	0.48	0.26-0.87	2.42	0.02

注:IVC:玻璃体腔注射康柏西普;PPV:玻璃体切割术;RR:危险比;CI:可信区间

Note:IVC:intravitreal injection of conbercept;PPV:pars plana vitrectomy;RR:risk ratio;CI:confidence interval

2.3.5 玻璃体再积血文献发表偏倚评价 对研究玻璃体再积血纳入的 15 篇文献^[7-9,14,17-24,27-29]进行发表偏倚分析,倒漏斗图显示直线两侧散点不完全对称,提示纳入的文献可能存在发表偏倚(图 5)。

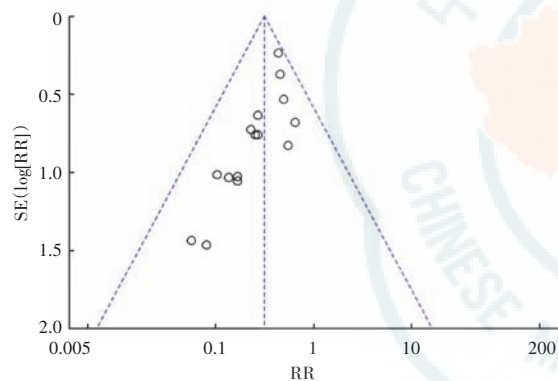


图 5 玻璃体再积血文献发表偏倚倒漏斗图 RR:危险比

Figure 5 Inverted funnel plot of recurrent vitreous hemorrhage

RR: risk ratio

2.3.6 敏感性分析 敏感性分析结果显示各结局指标合并结果与剔除研究前未发生明显变化,提示 Meta 分析结果稳定可用。

3 讨论

康柏西普是中国自主研发的一种 VEGF 受体与人免疫球蛋白 Fc 段基因重组的融合蛋白;与雷珠单抗、阿柏西普等产品相比,其在用药频率及治疗费用上具有优势^[5]。本研究 Meta 分析结果显示,术前 IVC 联合 PPV 治疗 PDR 的总有效率优于单用 PPV,可以明显提高患者视力。PPV 是治疗 PDR 的有效手段,但常因纤维血管膜与正常视网膜紧密黏连造成术中视网膜撕裂或严重出血,影响手术视野,增加手术难度,延长手术时间,进而增加术后并发症的发生率,严重影响患者视力的恢复^[30]。部分患者虽然手术过程顺利进行,但是由于术后出血过多,导致疗效降低。本研究 Meta 分

析结果显示,与单用 PPV 相比,术前 IVC 可有效降低术中出血和医源性视网膜裂孔的发生率,同时降低术后玻璃体再积血和一过性眼压升高的发生率,改善预后,其可能与康柏西普可有效降低患者血清 VEGF 水平,从而有效促进眼内新生血管消退、易化手术操作、缩短手术时间有关。

本研究中纳入部分研究结果间存在较大异质性,分析其主要与各研究间患者的年龄、性别、病情严重程度不完全相同,术前 IVC 注射的时间和剂量不同及采用的 PPV 方法存在差异有关,但由于原始文献提供的信息有限,本研究未能进一步按不同注射时间、注射剂量及 PPV 方法进行亚组分析。

玻璃体再积血的倒漏斗图显示存在发表偏倚,其原因可能是阳性结果论文较阴性结果更容易发表,同时,语种限定为中文、英文文献,未能对其他语种及灰色文献进行检索。

本研究结果显示,术前 IVC 辅助 PPV 治疗 PDR 的临床疗效优于单用 PPV,并发症减少,未见严重不良反应。本研究尚存在一定的局限性:(1)纳入部分研究的质量偏低,主要是在方法学部分报道不详,如多数文献盲法不清楚,且无法判断分配隐藏的情况。(2)由于纳入部分研究的样本量较小,随访时间较短,多数研究未描述病例脱落和患者失访情况,且纳入的文献存在发表和选择等偏倚,使结论的论证强度受到一定程度的限制。(3)由于研究数量有限,本研究未能对围手术期 IVC 的最佳使用时机进行系统评价。理想的给药时间和手术间隔时间应既能使新生血管消退,同时不会引起因增生纤维的明显收缩造成视网膜牵拉^[31]。围手术期 IVC 的最佳使用时机及其具体的疗效还需要大样本、高质量随机对照试验加以验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy [J]. Lancet,

- 2010,376(9735):124-136.
- [2] Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders [J]. *N Engl J Med*, 1994, 331(22):1480-1487. DOI: 10.1056/NEJM199412013312203.
- [3] Simunovic MP, Maberley DA. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for proliferative diabetic retinopathy: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Retina*, 2015, 35(10):1931-1942. DOI:10.1097/IAE.0000000000000723.
- [4] Farahvash MS, Majidi AR, Roohipour R, et al. Preoperative injection of intravitreal bevacizumab in dense diabetic vitreous hemorrhage [J]. *Retina*, 2011, 31(7):1254-1260. DOI:10.1097/IAE.0b013e31820a68e5.
- [5] Zhao M, Feng W, Zhang L, et al. Cost-effectiveness analysis of conbercept versus ranibizumab for the treatment of age-related macular degeneration in China [J]. *Value health*, 2015, 18(7):A421.
- [6] 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与临床试验进展 [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.
- [7] Yang X, Xu J, Wang R, et al. A randomized controlled trial of conbercept pretreatment before vitrectomy in proliferative diabetic retinopathy [J/OL]. *J Ophthalmol*, 2016, 2016:2473234 [2019-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27034822/>. DOI:10.1155/2016/2473234.
- [8] Su L, Ren X, Wei H, et al. Intravitreal conbercept (KH902) for surgical treatment of severe proliferative diabetic retinopathy [J]. *Retina*, 2016, 36(5):938-943. DOI:10.1097/IAE.0000000000000900.
- [9] 冉起, 冯驰, 周文娟. 康柏西普辅助玻璃体切除术治疗糖尿病视网膜病变 [J]. *中国医药导刊*, 2016, 18(7):708-709, 711.
- Ran Q, Feng C, Zhou WJ. Effects of conbercept assisted resection of vitreous body in the treatment of diabetic retinopathy [J]. 2016, 18(7):708-709, 711.
- [10] 李建军, 张英辉, 王秀超. 康柏西普眼用注射液辅助玻璃体切除术治疗进展型增殖期糖尿病性视网膜病变的临床效果 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(17):1730-1733. DOI:10.3969/j.issn.1671-4695.2016.17.026.
- Li JJ, Zhang YH, Wang XC. The clinical effect of conbercept assisted vitrectomy for the treatment of diabetic retinopathy [J]. *J Clin Exp Med*, 2016, 15(17):1730-1733. DOI:10.3969/j.issn.1671-4695.2016.17.026.
- [11] 张招德. 康柏西普辅助玻璃体手术治疗增殖性糖尿病性视网膜病变的临床疗效 [J]. *中外医疗*, 2016, 35(36):73-75. DOI:10.16662/j.cnki.1674-0742.2016.36.073.
- Zhang ZD. Clinical effect of concomitant vitreous surgery on proliferative diabetic retinopathy [J]. *Chin Foreign Med Treatment*, 2016, 35(36):73-75. DOI:10.16662/j.cnki.1674-0742.2016.36.073.
- [12] 王科. 23G 玻璃体切割术前玻璃体腔注射康柏西普治疗增殖性糖尿病视网膜病变效果 [J]. *保健文汇*, 2016, (5):74.
- [13] 宋华. 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 45 例 [J]. *社区医学杂志*, 2017, 15(12):67-68.
- [14] 孙连义, 赵梅生, 李凤至, 等. 玻璃体腔注射联合微创玻璃体切除治疗糖尿病视网膜病变的临床疗效研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(23):4579-4582. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2017.23.043.
- Sun LY, Zhao MS, Li FZ, et al. Clinical curative effect of vitreous cavity injection combined with transconjunctival sutureless vitrectomy on the patients with proliferative diabetic retinopathy [J]. *Prog Modern Biomed*, 2017, 17(23):4579-4582. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2017.23.043.
- [15] 敖秀芹, 高德君, 沈美丽. 康柏西普在增殖性糖尿病视网膜病变手术中的临床疗效观察 [J]. *世界临床医学*, 2017, 11(23):83, 86.
- [16] 张晖, 史建江. 康柏西普眼用注射液辅助玻璃体切除术治疗进展型增殖期糖尿病性视网膜病变的临床效果观察 [J]. *养生保健指南*, 2017, (45):71. DOI:10.3969/j.issn.1006-6845.2017.45.066.
- [17] 刘斌虎, 马蕾. 玻璃体腔注射抗-VEGF 药物联合微创玻璃体切除治疗糖尿病视网膜病变的临床疗效 [J]. *家庭医药*, 2018, (2):165-166. DOI:10.3969/j.issn.1671-4954.2018.02.215.
- [18] 陈小瑾. 康柏西普联合玻璃体切割术治疗增殖性糖尿病视网膜病变的疗效分析 [J]. *湖南师范大学学报:医学版*, 2016, 13(6):136-138. DOI:10.3969/j.issn.1673-016X.2016.06.047.
- Chen XJ. Analysis of the efficacy of the conbercept combined with vitrectomy in the treatment of proliferative diabetic retinopathy [J]. *J Hunan Normal Univ:MedSci*, 2016, 13(6):136-138. DOI:10.3969/j.issn.1673-016X.2016.06.047.
- [19] 朴天华, 张召弟, 杨岚, 等. 玻璃体腔内注射康柏西普联合玻璃体切除术治疗增殖性糖尿病视网膜病变的临床效果 [J]. *海峡药学*, 2016, 28(9):95-97. DOI:10.3969/j.issn.1006-3765.2016.09.038.
- Pu TH, Zhang ZD, Yang L, et al. The Clinical effect of intravitreal injection of conbercept combined with vitreous body resection in the treatment of proliferative diabetic retinopathy [J]. *Strait Pharm J*, 2016, 28(9):95-97. DOI:10.3969/j.issn.1006-3765.2016.09.038.
- [20] 曾广川, 李萍萍, 叶阳君. 玻璃体腔注射康柏西普对 PDR 玻璃体切割的辅助作用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35(10):920-923. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.10.014.
- Zeng GC, Li PP, Ye YJ. Effects of intravitreal injection of conbercept on vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2017, 35(10):920-923. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.10.014.
- [21] 肖紫云, 李家璋, 张茂菊, 等. 康柏西普对增殖性糖尿病视网膜玻璃体切割术的影响 [J]. *福建医科大学学报*, 2017, 51(3):195-198.
- Xiao ZY, Li JZ, Zhang MJ, et al. The effect of conbercept in the operation of proliferative diabetic retinopathy [J]. *J Fujian Med Univer*, 2017, 51(3):195-198.
- [22] 吴志勇, 姚宜, 闵云花, 等. 康柏西普辅助微创玻璃体切除术治疗增殖性糖尿病视网膜病变的临床观察 [J]. *临床眼科杂志*, 2017, 25(2):141-144. DOI:10.3969/j.issn.1006-8422.2017.02.013.
- Wu ZY, Yao Y, Min YH, et al. Intravitreal conbercept and minimally invasive vitrectomy as the treatment for proliferative diabetic retinopathy [J]. *J Clin Ophthalmol*, 2017, 25(2):141-144. DOI:10.3969/j.issn.1006-8422.2017.02.013.
- [23] 周林, 李芳芳. 玻璃体腔注射康柏西普联合 23G 玻璃体切割手术治疗增殖性糖尿病视网膜病变疗效观察 [J]. *海南医学*, 2017, 28(15):2458-2461. DOI:10.3969/j.issn.1003-6350.2017.15.014.
- Zhou L, Li FF. Effect of intravitreal injection of conbercept combined with 23G vitrectomy to treat proliferative diabetic retinopathy [J]. *Hainan Med J*, 2017, 28(15):2458-2461. DOI:10.3969/j.issn.1003-6350.2017.15.014.
- [24] 周用谋, 陆颖丽, 黄继化. 25G+玻璃体切割联合玻璃体腔注射康柏西普治疗严重 PDR [J]. *国际眼科杂志*, 2017, 17(12):2321-2324. DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.12.33.
- Zhou YM, Lu YL, Huang JH. Clinical effect of 25G + vitrectomy combined with intravitreal injection of conbercept in the treatment of severe proliferative diabetic retinopathy [J]. 2017, 17(12):2321-2324. DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.12.33.
- [25] 陈方方. 康柏西普辅助 23G 玻璃体切割术对增殖性糖尿病视网膜病变治疗的观察 [J]. *大家健康:下旬版*, 2017, 11(12):130. DOI:10.3969/j.issn.1009-6019(x).2017.12.174.
- [26] 王文, 张玲. 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临床观察 [J]. *中国卫生标准管理*, 2017, 8(20):90-92. DOI:10.3969/j.issn.1674-9316.2017.20.047.
- Wang W, Zhang L. Clinical observation of combined use of conbercept and vitrectomy in the treatment of advanced diabetic retinopathy [J]. *Chin Health Standard Management*, 2017, 8(20):90-92. DOI:10.3969/j.issn.1674-9316.2017.20.047.
- [27] 郭婧, 陈松, 王昀, 等. 玻璃体视网膜手术联合玻璃体腔注射康柏西普或雷珠单抗治疗严重 PDR 的临床观察 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35(10):914-919. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.10.013.
- Guo J, Chen S, Wang Y. Clinical effect of vitreoretinal surgery combined with intravitreal injection of conbercept or ranibizumab on severe proliferative diabetic retinopathy [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2017, 35(10):914-919. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.10.013.
- [28] 尹妮, 赵帅, 朱红娜. 康柏西普预处理联合玻璃体切割术治疗增殖性糖尿病视网膜病变 [J]. *眼科新进展*, 2017, 37(8):770-772. DOI:10.13389/j.cnki.rao.2017.0195.
- Yin N, Zhao S, Zhu HN. Conbercept pre-treatment combined with vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2017, 37(8):770-772. DOI:10.13389/j.cnki.rao.2017.0195.
- [29] 周怀胜, 马海智, 梁婉玲, 等. 玻璃体腔内注射康柏西普辅助 25G 玻璃体切割术治疗 PDR 的疗效分析 [J]. *国际眼科杂志*, 2018, 18(2):363-366. DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.2.42.
- Zhou HS, Ma HZ, Liang WL, et al. Effects of vitrectomy with

preoperative intravitreal conbercept for proliferative diabetic retinopathy [J]. 2018, 18(2): 363-366. DOI: 10. 3980/j. issn. 1672-5123. 2018. 2. 42.

[30] Meleth AD, Carvounis PE. Outcomes of vitrectomy for tractional retinal detachment in diabetic retinopathy [J]. Int Ophthalmol Clin, 2014, 54(2): 127-139. DOI: 10. 1097/HIO. 000000000000021.

[31] 延艳妮, 魏文斌, 周金琼. 增生性糖尿病视网膜病变围手术期抗 VEGF 药物使用时机的选择 [J]. 国际眼科纵览, 2015, 39(5): 333-336. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-5803. 2015. 05. 008.

Yan YN, Wei WB, Zhou JQ. The using timing of anti-vascular endothelial growth factor at perioperative period for proliferative diabetic retinopathy [J]. Int Rev Ophthalmol, 2015, 39(5): 333-336. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-5803. 2015. 05. 008.

(收稿日期: 2020-01-23 修回日期: 2020-07-25)

(本文编辑: 张宇)

· 临床经验 ·

Leber 先天性黑朦一家系 *CRB1* 基因新突变

彭海鹰 周钟强 史平玲 唐贺 魏圆梦 李苗 梁迎娟 聂晓东 黄爱国

河南省人民医院 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: 黄爱国, Email: aiguo Huang0107@163. com

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20190813-00347

Novel mutation in the *CRB1* gene in a family affected with Leber congenital amaurosis

Peng Haiying, Zhou Zhongqiang, Shi Pingling, Tang He, Wei Yuanmeng, Li Miao, Liang Yingjuan, Nie Xiaodong, Huang Aiguo

Henan Province People's Hospital, Henan Eye Hospital, Henan Eye Institute, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China

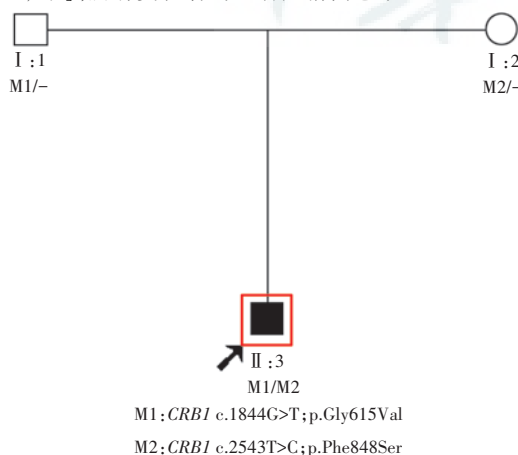
Corresponding author: Huang Aiguo, Email: aiguo Huang0107@163. com

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20190813-00347

CRB1 基因突变与多种视网膜退行性病有关^[1-3]。Leber 先天性黑朦 (Leber congenital amaurosis, LCA) 是一种基因和表型不同的疾病, 多为常染色体隐性遗传。患者多于 1 岁以内发病, 出生时视力即严重受损, 眼底检查早期多正常, 数年后可见眼底椒盐样或骨细胞样色素沉积、视网膜血管狭窄、视网膜色素上皮和脉络膜萎缩, 视网膜电图 (electroretinography, ERG) 检查异常, 本研究对一 LCA 家系进行基因检测, 明确该家系致病基因。

1 资料与方法

1.1 一般资料 于 2017 年在河南省人民医院纳入 1 个汉族 LCA 家系, 共 3 名家庭成员 (图 1)。本研究严格遵守赫尔辛基宣言, 经河南省人民医院伦理委员会批准 [批文号: HNEECKY-2019(15) 号], 所有受检者均签署知情同意书。



1.2 方法 采集家系中 3 位受检者的外周静脉血各 4 ml, 采用血液基因组 DNA 提取试剂盒 (美国 Omega 公司) 提取全基因组 DNA, 用紫外分光光度计 (美国 NardropOne 公司) 进行定量及质量控制。以包含 441 个致病基因的遗传眼病捕获芯片 (北京中因科技有限公司) 进行靶向捕获富集高通量测序, 每个受检者提取 3 μg DNA, 用超声仪将 DNA 打断为约 150 bp 的片段, 采用 SureselectXT 捕获试剂盒 (美国安捷伦公司) 进行杂交、洗脱并对文库进行扩增。采用 HiSeq Xten 测序仪进行高通量测序, 测序数据通过人类基因组数据库、dbSNP 数据库、人类孟德尔遗传网上数据库、人类基因突变数据库 (human gene mutation database, HGMD) 进行单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 注释, 确定致病基因及突变位点。在 HGMD 中查看发现的可疑基因变异是否为已报道致病突变。如果是新发现变异则在 Polyphen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>) 和 SIFT (http://sift.jcvi.org/www/SIFT_chr_coords_submit.html) 网站上预测其对蛋白功能的影响, 并在 1000Genome (<http://browser.1000genomes.org/index.html>)、EVS (<http://evs.gs.washington.edu/EVS/>) 和 ExAC (<http://exac.broadinstitute.org/>) 数据库中查看变异在正常人群的等位基因频率。采用 Sanger 测序法在家系成员中进行共分离分析。

2 结果

2.1 家系成员临床表型 先证者 (II₁), 男, 1 岁, 出生后即出现双眼球轻度震颤, 不能固视以及追随, 无指压征。质量分数 1% 阿托品扩瞳验光示右眼 -1.00 DS/-0.75 DC×180°, 左眼 -1.50 DS/-1.00 DC×175°。双眼前节未见异常, 眼底视盘色淡, 边界清晰, 杯盘比约为 0.3, 视网膜血管变细, 周边视网膜未见色素改变 (图 2)。全视野明、暗适应 ERG a、b 波均明显