

Ranibizumab 辅助的 23G 玻璃体切割术治疗严重增生性糖尿病视网膜病变的疗效及安全性评价

解正高 陈放 朱俊 杜伟 陈曦 甘春兰

【摘要】 背景 玻璃体切割术(PPV)是治疗严重增生性糖尿病视网膜病变(PDR)的主要方法,但常因术中或术后出血而影响手术操作或影响术眼的预后。目前临床上已将抗血管内皮生长因子(VEGF)单克隆抗体 ranibizumab 用于 PPV,对玻璃体腔注射 ranibizumab 联合 PPV 的疗效及安全性进行评价至关重要。目的 探讨和分析术前玻璃体腔注射 ranibizumab(IVR)辅助 23G PPV 治疗 PDR 的疗效及其并发症。方法 对 2012 年 8 月至 2013 年 12 月在扬州大学临床医学院眼科确诊并行 23G PPV 治疗的严重 PDR 患者 77 例 82 眼的临床病历资料进行回顾性分析,其中接受 IVR 联合 PPV 者 49 眼(IVR 辅助 PPV 组)和接受单纯 PPV 者 33 眼(单纯 PPV 组),2 个组间患者基线特征匹配。IVR 辅助 PPV 组于术前 5~7 d 行 IVR(0.5 mg/0.05 ml),然后行 23G PPV,单纯 PPV 组患眼仅行 23G PPV,比较 2 个组间术眼手术持续时间、术中使用电凝次数、医源性视网膜裂孔发生率、术后最佳矫正视力(BCVA)(LogMAR)、术后玻璃体再出血率、再行 PPV 率。结果 IVR 辅助 PPV 组平均手术时间为(71.90±26.42)min,明显短于单纯 PPV 组的(96.76±25.15)min,差异有统计学意义($t=-4.300, P<0.01$);IVR 辅助 PPV 组术中电凝平均使用(0.76±0.14)次,明显少于单纯 PPV 组的(2.18±1.64)次,差异有统计学意义($\chi^2=-4.284, P<0.05$);IVR 辅助 PPV 组和单纯 PPV 组术后 3 个月 BCVA 分别为 0.70±0.50 和 0.74±0.50,与各自术前视力(1.73±0.50, 1.70±0.47)相比均明显改善,差异均有统计学意义($t=-0.151, 0.118$, 均 $P<0.01$),但术后组间 BCVA 的差异无统计学意义($t=-0.318, P=0.758$)。IVR 辅助 PPV 组医源性视网膜裂孔发生率为 6.12%,单纯 PPV 组为 21.20%,差异有统计学意义($\chi^2=4.193, P=0.041$);IVR 辅助 PPV 组术后早期玻璃体再出血率为 2.04%,单纯 PPV 组为 15.15%,差异有统计学意义($\chi^2=6.580, P=0.010$)。2 个组间再行 PPV 率、视网膜未 I 期复位率、新生血管性青光眼发生率和一过性眼压升高发生率比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。结论 严重 PDR 患者 PPV 前玻璃体腔注射 ranibizumab 可降低术中和术后玻璃体出血的风险、缩短手术时间并减少医源性视网膜裂孔的发生率,其术后视力的改善情况与单纯 PPV 接近。

【关键词】 人源化单克隆抗体;玻璃体腔注射;糖尿病视网膜病变/手术;玻璃体切割术;治疗效果;术后并发症;回顾性研究;雷珠单抗

Therapeutic effect and safety of 23G pars plana vitrectomy assisted by ranibizumab for severe proliferative diabetic retinopathy Xie Zhenggao, Chen Fang, Zhu Jun, Du Wei, Chen Xi, Gan Chunlan. Department of Ophthalmology, Clinical Medicine School of Yangzhou University, Yangzhou 225001, China
Corresponding author: Chen Fang, Email: cfyzsbyy@163.com

[Abstract] **Background** Pars plana vitrectomy (PPV) is a main method of treating severe proliferative diabetic retinopathy (PDR), but intraoperative bleeding often occurs, which affects the intraoperative process and final prognosis. Intravitreal injection of ranibizumab (IVR), a vascular endothelial growth factor (VEGF) monoclonal antibody, has been used in PPV, so the evaluation of therapeutic effect and safety of PPV associated by IVR is very important. **Objective** This study was to evaluate the effect of IVR-assisted 23G PPV on patients with severe PDR. **Methods** The clinical data of 82 eyes of 77 patients with severe PDR who received 23G PPV from August 2012 to December 2013 were respectively analyzed, including 49 eyes undergone IVR-assisted 23G PPV (IVR combined with PPV group) and 33 eyes undergone 23G PPV only (simple PPV group). IVR (0.5 mg/0.05 ml) was performed on

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.12.013

作者单位:225001 扬州大学临床医学院眼科 江苏省苏北人民医院眼科

通信作者:陈放,Email:cfyzsbyy@163.com

the eyes 5-7 days before PPV in the IVR combined with PPV group, and only PPV was carried out in the simple PPV group. Operative duration, endodiathermy times, incidence of iatrogenic retinal holes, best corrected visual acuity (BCVA) (LogMAR), postoperative bleeding, re-operation rate, I phase attached rate of retinas, occurrence rate of neovascular glaucoma and temporary ocular hypertension rate were compared between the two groups. **Results** The average operation duration was (71.90 ± 26.42) minutes in the IVR combined with PPV group, which was significantly shorter than (96.76 ± 25.15) minutes in the simple PPV group ($t = -4.300, P < 0.05$). Endodiathermy time in the IVR combined with PPV group was significantly less than that in the simple PPV group (0.76 ± 0.14 versus 2.18 ± 1.64) ($\chi^2 = -4.284, P < 0.01$). The BCVA at postoperative 3 months was (0.70 ± 0.50) and (0.74 ± 0.50) in the IVR combined with PPV group and simple PPV group, which was significantly improved in comparison with before operation (1.73 ± 0.50, 1.70 ± 0.470) respectively ($t = -0.151, 0.118$, both at $P < 0.01$), but no significant difference in the postoperative BCVA between the two groups ($t = -0.318, P = 0.758$). The incidence of iatrogenic retinal holes was significantly lower in the IVR combined with PPV group than that in the simple PPV group (6.12% versus 21.20%) ($\chi^2 = 4.193, P = 0.041$). In addition, the postoperative bleeding rate was also significantly different between the IVR combined with PPV group and the simple PPV group (2.04% versus 15.15%) ($\chi^2 = 6.580, P = 0.010$). No significant differences were seen in the incidence of re-operation rate, I phase attached rate of retinas, occurrence rate of neovascular glaucoma and temporary ocular hypertension rate between two groups (all at $P > 0.05$). **Conclusions** IVR before 23G PPV can reduce the risk of intravitreal bleeding during operation and after surgery, shorten operation duration and lessen the incidence of iatrogenic retinal break. The BCVA after IVR-assisted PPV improves as good as simple PPV.

[Key words] Antibodies, monoclonal, humanized/administration; Intravitreal injection; Diabetic retinopathy/surgery; Vitrectomy; Treatment outcome; Postoperative complications; Retrospective studies; Ranibizumab

目前对严重增生性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 的治疗通常采用 23G 微创平坦部玻璃体切割术 (pars plana vitrectomy, PPV), 但仍有部分患者因术中出血、医源性视网膜损伤及术后玻璃体再出血或/和再增生而导致手术失败^[1]。玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子 (vascular endothelium growth factor, VEGF) 药物能减少视网膜新生血管渗漏, 抑制视网膜新生血管的生成。Ranibizumab 是一种人源抗 VEGF Fab 段单克隆抗体, 具有相对分子质量小、易穿透视网膜和生物利用度高等优点, 可抑制所有的 VEGF-A 亚型, 阻止血管内皮的增生、减轻血管渗漏、抑制新生血管生成, 目前已应用于眼内新生血管性疾病的治疗^[2-3]。本研究中对严重 PDR 患者进行 23G PPV 治疗前行玻璃体腔注射 ranibizumab (intravitreal ranibizumab, IVR) 以预防术中和术后玻璃体出血的效

果进行回顾性分析, 以评价术前 IVR 对严重 PDR 患者 PPV 手术的有效性及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2012 年 8 月至 2013 年 12 月在扬州大学临床医学院眼科确诊并行 23G PPV 治疗的严重 PDR 患者 77 例 82 眼的临床资料, 其中男 36 例, 女 41 例, 年龄 31 岁 ~ 71 岁, 平均年龄为 (51.13 ± 9.76) 岁。根据患者选择的治疗方法分为 IVR 辅助 PPV 组 (49 眼) 和单纯 PPV 组 (33 眼), 2 个组间患者性别、年龄、糖尿病病程、既往接受全视网膜光凝 (panretinal photocoagulation, PRP) 眼数、PDR 复杂程度评分、最佳矫正视力 (best-corrected vision acuity, BCVA) (LogMAR)、眼压的差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$) (表 1)。

表 1 两组患者术前基线特征比较

组别	例数/眼数 ^a	年龄 ^b ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别 ^a (男/女, 例数)	糖尿病病程 ^b ($\bar{x} \pm s$, 年)	眼压 ^b ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	CS ^c $M(Q_1, Q_2)$	行 PRP 比例 (%) ^a	logMAR ^b
IVR 辅助 PPV 组	46/49	49.47 ± 14.14	19/27	14.16 ± 4.69	15.47 ± 4.35	5(4, 9)	12.20	1.73 ± 0.50
单纯 PPV 组	31/33	51.77 ± 9.45	17/14	13.03 ± 4.21	17.83 ± 5.65	4(4, 9)	18.10	1.70 ± 0.47
<i>P</i>		0.207	0.159	0.2671	0.197	0.4041	0.456	0.7628

注: a: χ^2 检验; b: 独立样本 *t* 检验; c: Wilcoxon 秩和检验. IVR: ranibizumab 玻璃体腔注射; PPV: 平坦部玻璃体切割术; CS: 增生性糖尿病视网膜病变复杂程度评分; PRP: 全视网膜光凝

1.2 病例纳入标准和排除标准

所有患者术前均行 BCVA、裂隙灯显微镜、间接检

眼镜、眼压、眼底照相、B 型超声、荧光素眼底血管造影 (fluorescein fundus angiography, FFA) 检查, 符合 DR 诊

断标准。根据 DR 诊断标准进行分期^[4],以 PDR V/VI 期,即纤维血管膜超过上下血管弓、合并或不合并牵拉性视网膜脱离为严重 PDR。所有患眼均符合严重 PDR 的诊断。参照文献^[5]的方法对 PDR 复杂程度评分(complexity score, CS) ≥ 4 分者。排除标准:(1)曾接受过玻璃体腔抗 VEGF 药物注射或者曲安奈德注射,曾接受过玻璃体切割术治疗者;(2)青光眼以及对本研究结果产生影响的其他眼底疾病者;(3)曾发生过心肌梗塞、脑梗塞者;(4)严重心功能、肝功能和肾功能不全者;(5)凝血功能异常者;(6)术中未行硅油填充者。所有患者治疗前均被告知 IVR 治疗目的及风险,PPV 前是否行 IVR 治疗均由患者确定并签署知情同意书。

1.3 方法

1.3.1 手术方法

所有患者均接受 23G 微创 PPV 联合硅油填充术,手术均由同一位经验丰富的医师完成。IVR 辅助 PPV 组患者于 PPV 手术前 5 d ~ 7 d 参照文献^[6]中描述的方法行 IVR。注药前 3 d 术眼用质量分数 0.5% 左氧氟沙星滴眼液点眼,每月 4 次。按照内眼手术标准操作,表面麻醉下用生理盐水冲洗结膜囊,以 30 号注射针在距角膜缘后 3.5 mm 处垂直于眼球表面穿刺进针入玻璃体腔,缓慢注入 0.05 ml ranibizumab (0.5 mg) (商品名 Lucentis, 瑞士诺华公司)。注射完毕后棉签轻压针口,涂妥布霉素地塞米松眼膏,无菌纱布遮盖患眼 1 d。注药后继续给予 0.5% 左氧氟沙星滴眼液点眼,每日 4 次,于注射后 5 d ~ 7 d 行 23G PPV 手术,术中切除玻璃体腔积血,行视网膜前膜剥离及眼内光凝术,必要时玻璃体腔注入重水,伴有晶状体混浊影响手术者同时行超声乳化白内障摘出术,术毕术眼玻璃体腔注入硅油。单纯 PPV 组术前不行 IVR,其他方法与 IVR 联合 PPV 组相同。手术后随访 3 ~ 12 个月,平均随访时间为 (7.5 ± 1.8) 个月。随访期间根据患者视网膜情况,行视网膜激光凝术或玻璃体切割术。视网膜复位良好者于手术后 1 ~ 3 个月取出硅油。

1.3.2 术后疗效观察指标

对比分析 2 个组玻璃体切除手术持续时间、术中使用电凝次数、医源性视网膜裂孔发生率,手术后 3 个月术眼 BCVA、术后玻璃体再出血率、再行 PPV 率及其他手术并发症。

1.4 统计学方法

采用 SAS 6.12 统计学软件进行统计分析。本研究计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以频数和率表示。IVR 联合 PPV 组与单纯 PPV 组间手术持续时间的比较采用独立样本 *t* 检验;2 个组手术前后的视力比较采

用两因素方差分析,多重比较采用 SNK-*q* 检验;2 个组间术中电凝次数、术中医源性视网膜裂孔发生率及术后各种并发症发生率的差异比较均采用 χ^2 检验。术前 2 个组 PDR CS 的差异比较采用 Wilcoxon 秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组术术中操作参数的比较

IVR 辅助 PPV 组平均手术时间为 (71.90 ± 26.42) min,明显短于单纯 PPV 组的 (96.76 ± 25.15) min,差异有统计学意义 ($t = -4.300, P < 0.01$)。IVR 辅助 PPV 组术中平均使用电凝 (0.76 ± 0.14) 次,明显少于单纯 PPV 组的 (2.18 ± 1.64) 次,差异有统计学意义 ($\chi^2 = -4.284, P < 0.01$)。

2.2 两组术眼术后疗效及并发症比较

IVR 辅助 PPV 组术后视网膜前增生膜切除,视网膜复位 (图 1)。IVR 辅助 PPV 组与单纯 PPV 组手术眼术后 3 个月时 BCVA 与各自术前比较均明显提高,差异均有统计学意义 ($t = -0.151, 0.118$; 均 $P < 0.01$),但术后 2 个组之间 BCVA 的差异无统计学意义 ($t = -0.318, P = 0.758$) (表 2)。IVR 辅助 PPV 组术中出现医源性视网膜裂孔者 3 眼,占 6.12%,而单纯 PPV 组发生医源性视网膜裂孔者 7 眼,占 21.20%,组间差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.193, P = 0.041$)。玻璃体腔注射及随访过程中未发现与注射和药物相关的眼部和全身不良反应。术后 1 个月 IVR 辅助 PPV 组发生玻璃体再出血者 1 眼,占 2.04%,明显低于单纯 PPV 组的 6 眼,占 15.15%,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.580, P = 0.010$)。术后 1 个月,IVR 辅助 PPV 组未发现玻璃体再出血者,而单纯 PPV 组发生玻璃体再出血者 2 眼,占 6.06%。2 个组间术后视网膜未 I 期复位眼数、新生血管性青光眼发生率、一过性高血压发生率和再次行 PPV 眼数的差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$) (表 3)。

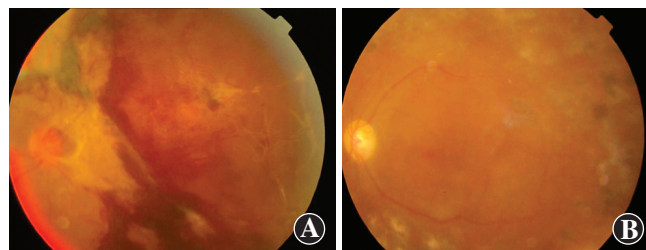


图 1 IVR 辅助 PPV 组术眼治疗前后彩色眼底像 A:术前可见患眼后极部视网膜表面大片增生膜,导致牵引性视网膜脱离 B:术眼术后 3 个月可见视网膜复位,未见明显新生血管及出血,可见电凝斑

表 2 两组术眼术前及术后 3 个月 BCVA 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	眼数	术前视力	术后视力
IVR 辅助 PPV 组	49	1.73±0.50	0.70±0.50 ^a
单纯 PPV 组	33	1.70±0.47	0.74±0.50 ^a

注: $F_{\text{分组}} = 0.910, P = 0.378; F_{\text{时间}} = 1.664, P = 0.752$. 与各自组内术前视力比较, ^a $P < 0.05$ (两因素方差分析). IVR: ranibizumab 玻璃体腔注射; PPV: 平坦部玻璃体切割术; BCVA: 最佳矫正视力

表 3 两组间术后并发症眼数分布的比较(n/%)

组别	眼数	玻璃体出血	视网膜未 I 期复位	新生血管性青光眼	一过性眼压升高	再行 PPV
IVR 辅助 PPV 组	49	1/ 2.04	2/4.08	1/2.04	4/8.16	2/4.08
单纯 PPV 组	33	6/15.15	2/6.06	1/3.03	3/9.09	3/9.09
χ^2		6.580	0.166	0.060	0.022	0.864
P		0.010	0.683	0.793	0.883	0.353

注: IVR: ranibizumab 玻璃体腔注射; PPV: 平坦部玻璃体切割术(χ^2 检验)

3 讨论

随着玻璃体手术技术的提高和设备器械的改进, 严重 PDR 患者手术治疗的预后已得到显著改善, 但仍有部分严重患者因术中或术后并发症导致手术失败。近年来, 术前玻璃体腔注射抗 VEGF 药物辅助 PPV 因可减少手术并发症而备受关注, 尽管缺少大样本随机对照研究的支持, 但其疗效已得到研究者的认可。目前国内外关于 bevacizumab 在 PDR 围手术期应用的研究较多^[7-9]。Ranibizumab 作为一种新型抗 VEGF 人源单克隆抗体的 Fab 片段, 已广泛应用于眼内新生血管性疾病的治疗, 亦逐渐用于 PDR 围手术期^[10-12]。

术中玻璃体出血是 PDR 患者 PPV 中最常见的并发症, 影响手术的视野, 去除血凝块时易出现新的视网膜裂孔或加大原有的视网膜裂孔, 甚至会因出血难以控制而影响手术效果和视力预后, 因此减少术中出血可提高手术的成功率^[9-10]。严重 PDR 患者 PPV 术前注射抗 VEGF 药物可以降低玻璃体腔 VEGF 的水平, 部分抑制 VEGF 的生物学作用, 减少视网膜血管的渗出, 甚至使新生血管消退, 从而减少术中出血, 其序贯效应是术中电凝使用次数减少、手术可视性改善、手术器械进出眼内的次数亦减少, 同时可促使视网膜表面纤维增生膜的机化收缩, 与视网膜之间形成间隙, 有利于术中增生膜的剥离及切除, 减少术中医源性裂孔形成, 从而缩短手术时间, 改善手术预后^[6-7, 9-10]。冯萧萧等^[11]分析了 PDR 患者行 PPV 手术前 7 d 注射 ranibizumab 的疗效, 结果显示其手术时间短、术中出血等并发症明显低于未注射 ranibizumab 组。本研究中均纳入严重 PDR 患者, 大部分患者术前未行 PRP 治疗, 视网膜增生膜生长广泛, 且与视网膜粘连紧密, 故手术难度较大。由于填充硅油更有利于严重 PDR 患者视网膜复位, 本研究中患者在手术后全部填充硅油, 确保 2 个组患者的同质性, 减少混杂因素对统计结果的影响。本研究中 2 个组患者在 PPV 术中剥膜时均发生出血, 但与单纯 PPV 组相比, IVR 辅助 PPV 组止血更容易, 术中使用电凝的次数明显减少, 医源性裂孔

的发生率也明显降低, 手术时间大大缩短, 与 Ribeiro 等^[10]及冯萧萧等^[11]的研究结果相符。

本研究结果显示, 手术后 1 个月内 IVR 辅助 PPV 组玻璃体出血发生率明显低于单纯 PPV 组, 其原因可能是 IVR 辅助 PPV 后视网膜内的 ranibizumab 仍对视网膜新生血管发挥抑制作用, 从而降低了手术后早期玻璃体出血的发生率, 而手术后迟发性玻璃体出血的发生与巩膜切口处的血管内生、玻璃体基底部的纤维血管增生和 ranibizumab 的半衰期较短有关, 故有学者建议 PPV 手术结束时玻璃体腔注射 ranibizumab 来减少术后迟发性玻璃体出血^[12-13]。

本研究中 2 个组患者手术后视力均较手术前明显提高, 表明 IVR 辅助 23G PPV 手术可有效改善严重 PDR 患者的视力。有学者报道术前玻璃体腔注射抗 VEGF 药物可提高 PDR 患者术后视力^[6, 14]。王德功等^[15]选择 PPV 手术前 3 ~ 4 d 行 IVR 治疗严重 PDR, 证实该手术可提高患者术后视力, 降低手术后玻璃体出血的发生率, 同时减轻患者黄斑水肿。本研究中 IVR 辅助 PPV 组手术后 BCVA 虽然高于单纯 PPV 组, 但 2 个组间的差异并无统计学意义, 我们考虑本研究中患者 PDR 均较严重, PDR 患者术后视力虽然与手术并发症有一定关系, 但可能更大程度取决于患者术前病情的严重程度, 亦可能与本研究样本量较小有关。本研究中 2 个组均有较少患者术后出现高眼压、新生血管性青光眼、视网膜未复位等术后并发症, 且均有患者因术后并发症再行 PPV, 本研究中术前 ranibizumab 的使用一定程度减少了术后并发症的发生率, 但 2 个组间的差异并未显示出统计学意义, 可能这些并发症的出现也与患者术前 PDR 的严重程度有关, 但相关的研究结果有待于大样本的研究进行验证。

玻璃体腔注射抗 VEGF 药物的安全性已得到肯定, 但其在 PDR 围手术期应用可能带来的不良反应近来也引起了关注和讨论。Ishikawa 等^[16]发现 2 例严重 PDR 患者注射 bevacizumab 7 d 后组织纤维化程度加重, 纤维血管膜与视网膜粘连更紧密, 进而导致 PPV 手术并发症的发生。有学者报道玻璃体腔注射

bevacizumab 后 0.16% ~ 5.2% 患者出现纤维增生膜机化, 导致增生膜的过度收缩, 原有的牵拉性视网膜脱离加重^[17-18]。为减少抗 VEGF 药物引起的不良反应, PPV 术前注射抗 VEGF 药物时机的选择显得更加重要, 若注药时间与手术时间间隔过短, 可能抗 VEGF 的作用不够充分, 新生血管难以消退; 若注药时间与手术时间间隔过长, 纤维增生膜机化过度收缩, 导致或加重牵拉性视网膜脱离, 甚至导致视网膜裂孔。目前注药与手术的最佳间隔时间仍存在争议, 较为公认的注射时机为术前 3 d ~ 7 d。大部分学者的研究提示, 玻璃体腔注药后 7 d 纤维收缩开始加重, 故建议注药和手术间隔时间最好不要超过 7 d, 但也有学者报道注药 1 周后手术并未诱发或加重牵拉性视网膜脱离^[8,19]。El-Sabagh 等^[20]研究发现, PDR 患者玻璃体腔注药后 10 d 增生膜中造成纤维收缩因子的表达量明显增高, 而注药后 5 d, 视网膜新生血管成分已明显减少, 因此作者从组织学的角度提出玻璃体腔注射 bevacizumab 后 5 d ~ 7 d 行 PPV 手术比较合理, 既可抑制视网膜新生血管、减少术中出血, 又不会加重纤维增生和视网膜脱离。故本研究选择了注射时间为术前 5 d ~ 7 d, 随访期内未发生全身并发症, 亦未发现诱发或加重牵拉性视网膜脱离者, 但本研究的样本量还较小, 术后的随访时间也较短。

本研究结果初步提示, 严重 PDR 患者 PPV 术前行 IVR 具有减少术中与术后出血的概率、缩短手术时间、改善手术预后的优点, 但其确切疗效和最佳注射时间有待大样本、长期随访的前瞻性随机对照研究进一步证实。

参考文献

- [1] Hershberger VS, Augsburger JJ, Hutchins RK, et al. Fibrovascular in growth at sclerotomy sites in vitrectomized diabetic eyes with recurrent vitreous hemorrhage: ultrasound biomicroscopy findings [J]. *Ophthalmology*, 2004, 111 (6): 1215-1221.
- [2] Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119 (7): 1388-1398. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.03.053.
- [3] Gennady L, Amde W, Doshi V, et al. Comparative study of intravitreal bevacizumab (Avastin) versus ranibizumab (Lucentis) in the treatment of neovascular age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmologica*, 2009, 223 (6): 370-375. doi: 10.1159/000227783.
- [4] 中华医学会眼科学分会眼底病学组. 糖尿病视网膜病变分期标准 [J]. *眼底病*, 1985, 1 (1): 42.
- [5] Castellarin A, Grigorian R, Bhagat N, et al. Vitrectomy with silicone oil infusion in severe diabetic retinopathy [J]. *Br J Ophthalmol*, 2003, 87 (3): 318-321. doi: 10.1136/bjo.87.3.318.
- [6] Yeh PT, Yang CM, Lin YC, et al. Bevacizumab pretreatment in vitrectomy with silicone oil for severe diabetic retinopathy [J]. *Retina*, 2009, 29 (6): 768-774. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181a3b7ef.
- [7] 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 (6): 699-700.
- [8] Ahn J, Woo SJ, Chung H, et al. The effect of adjunctive intravitreal bevacizumab for preventing postvitrectomy hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy [J]. *Ophthalmology*, 2011, 118 (11): 2218-2226. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.03.036.
- [9] da R, Lucena D, Ribeiro JA, 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 (2): 688-691. doi: 10.1136/bjo.2008.151233.
- [10] Ribeiro JA, Messias A, Almeida FP. The effect of intravitreal ranibizumab on intraoperative bleeding during pars plana vitrectomy for diabetic traction retinal detachment [J]. *Br J Ophthalmol*, 2011, 95 (4): 1337-1339. doi: 10.1136/bjo.2010.195693.
- [11] 冯萧萧, 肖丽波, 胡竹林, 等. 单纯 23G 玻璃体切割手术与玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子单克隆抗体 ranibizumab 联合 23G 玻璃体切割手术治疗增生型糖尿病视网膜病变的对比 [J]. *中华眼底病杂志*, 2014, 30 (2): 193-194. doi: 10.3760/cma.j.issn.1005-1005.2014.02.017.
- [12] 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 [J]. *Retina*, 2010, 30 (10): 1646-1650. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181d6def0.
- [13] Farahvash MS, Majidi AR, Roohipoor 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.
- [14] Oshima Y, Shima C, Wakabayashi T, et al. Microincision vitrectomy surgery and intravitreal Bevacizumab as a surgical adjunct to treat diabetic traction retinal detachment [J]. *Ophthalmology*, 2009, 116 (5): 927-938. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.11.005.
- [15] 王德功, 陈松, 王响, 等. 玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子单克隆抗体 ranibizumab 辅助微创玻璃体视网膜手术治疗严重增生型糖尿病视网膜病变的临床观察 [J]. *中华眼底病杂志*, 2014, 30 (2): 136-140. doi: 10.3760/cma.j.issn.1005-1005.2014.02.005.
- [16] 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*, 2009, 23 (1): 108-111. doi: 10.1038/sj.eye.6702983.
- [17] Van Geest RJ, Lesnik-Oberstein SY, Tan HS, et al. A shift in the balance of vascular endothelial growth factor and connective tissue growth factor by bevacizumab causes the angioblastic switch in proliferative diabetic retinopathy [J]. *Br J Ophthalmol*, 2012, 96 (4): 587-590. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-301005.
- [18] 胡博杰, 曾勃, 刘新玲, 等. Avastin 玻璃体腔注射后糖尿病视网膜病变增生膜中细胞因子的变化 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2013, 31 (1): 55-59. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.01.013.
- [19] di Lauro R, De Ruggiero P, di Lauro R, et al. Intravitreal bevacizumab for surgical treatment of severe proliferative diabetic retinopathy [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010, 248 (2): 7857-7891. doi: 10.1007/s00417-019-1303-3.
- [20] El-Sabagh HA, Abdelghaffar W, Labib AM, et al. Preoperative intravitreal bevacizumab use as an adjuvant to diabetic vitrectomy: histopathologic findings and clinical implications [J]. *Ophthalmology*, 2011, 118 (4): 36-641. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.08.038.

(收稿日期: 2015-07-20)

(本文编辑: 尹卫靖)