

# 单独雷珠单抗玻璃体内注射与联合激光疗法治疗 DME 疗效和安全性 meta 分析

纪东晓<sup>1</sup> 靳英辉<sup>2</sup> 任相颖<sup>2</sup> 李绪辉<sup>2</sup> 黄桥<sup>2</sup> 胡馨<sup>1</sup> 赵博<sup>1</sup> 金海鹰<sup>3</sup>

<sup>1</sup>河南大学淮河医院眼科, 开封 475000; <sup>2</sup>武汉大学中南医院循证与转化医学中心, 武汉 430071; <sup>3</sup>同济大学附属上海市东方医院眼科, 上海 200040

通信作者: 赵博, Email: hizhaobo@aliyun.com; 金海鹰, Email: 13916917206@163.com

**【摘要】** 目的 评估玻璃体内注射雷珠单抗联合激光光凝 (IVR+Laser) 与单用玻璃体内注射雷珠单抗 (IVR) 治疗糖尿病性黄斑水肿 (DME) 的疗效和安全性。方法 采用 meta 分析方法, 检索有关 IVR+Laser 疗法与单用 IVR 治疗 DME 的随机对照试验 (RCT) 文献进行二次分析, 检索文献范围包括 Cochrane Library、PubMed、EMbase、Web of Science、中国生物医学文献数据库、中国知网、维普网、万方数据, 检索时间均从建库起至 2022 年 4 月。由 2 位研究员按照纳入和排除标准独立进行文献筛选、资料提取、质量评价并交叉核对后, 采用 RevMan5.4.1 软件进行 meta 分析, 比较不同方法治疗后最佳矫正视力 (BCVA)、黄斑中心凹厚度 (CMT)、平均注射次数和不良事件的差异。结果 共纳入 12 篇 RCT, 共 1 695 眼。meta 分析结果显示, 随访结束时, IVR+Laser 组患者 BCVA 和 CMT 改善情况优于 IVR 组, 2 个组 BCVA 变化和 CMT 变化差异均有统计学意义 (WMD = -0.66, 95% CI: -1.11 ~ -0.21,  $P < 0.01$ ; WMD = -5.05, 95% CI: -9.21 ~ -0.89,  $P = 0.02$ )。随访结束时, IVR+Laser 组平均注射次数明显少于 IVR 组, 差异有统计学意义 (WMD = -1.16, 95% CI: -2.07 ~ -0.25,  $P = 0.01$ )。2 个组不良事件发生率比较, 差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。结论 IVR+Laser 联合治疗 DME 疗效优于单独 IVR 治疗, 安全性与单独 IVR 治疗相当, 且平均注射次数较少。

**【关键词】** 黄斑水肿; 糖尿病并发症; 雷珠单抗; 激光疗法; 血管内皮生长因子; 光凝; meta 分析  
DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20220622-00291

## Efficacy and safety of intravitreal ranibizumab alone and combined laser therapy for the treatment of DME: a meta-analysis

Ji Dongxiao<sup>1</sup>, Jin Yinghui<sup>2</sup>, Ren Xiangying<sup>2</sup>, Li Xuhui<sup>2</sup>, Huang Qiao<sup>2</sup>, Hu Xin<sup>1</sup>, Zhao Bo<sup>1</sup>, Jin Haiying<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Huaihe Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, China; <sup>2</sup>Center for Evidence-Based and Translational Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China; <sup>3</sup>Department of Ophthalmology, Shanghai East Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200040, China

Corresponding authors: Zhao Bo, Email: hizhaobo@aliyun.com; Jin Haiying, Email: 13916917206@163.com

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the efficacy and safety of intravitreal ranibizumab combined with laser (IVR+Laser) and the intravitreal ranibizumab (IVR) monotherapy for the treatment of diabetic macular edema (DME). **Methods** A meta-analysis was conducted on randomized controlled trial (RCT) literature related to IVR+Laser therapy and IVR alone for DME. Databases including Cochrane Library, PubMed, EMbase, Web of Science, SinoMed, CNKI, VIP and WanFang Data were searched from their inception to April 2022. Literature screening, data extraction, quality evaluation and cross-checking were conducted independently by two researchers according to inclusion and exclusion criteria. Then a meta-analysis was conducted using RevMan 5.4.1 software. The two therapies were compared in terms of best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT), mean number of injections and adverse events. **Results** Twelve RCTs involving 1 695 eyes were included in the study. Meta-analysis showed that at the end of follow-up, IVR+Laser demonstrated better improvement in BCVA and CMT than IVR alone, and there were significant differences in the changes in BCVA and CMT between the two groups (weighted mean difference [WMD] = -0.66, 95% confidence interval [CI]: -1.11 ~ -0.21,  $P < 0.01$ ; WMD = -5.05, 95% CI: -9.21 ~ -0.89,  $P = 0.02$ ). IVR+Laser required significantly fewer injections than IVR alone (WMD = -1.16, 95% CI: -2.07 ~ -0.25,  $P = 0.01$ ). There were no significant differences in the adverse events incidence between the two therapies (all at  $P > 0.05$ ). **Conclusions** The safety of IVR+Laser is comparable to IVR alone, and it requires fewer injections for the treatment of DME.

**【Key words】** Macular edema; Diabetes complications; Ranibizumab; Laser therapy; Vascular endothelial growth factors; Light coagulation; Meta-analysis

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20220622-00291

根据 2021 年 IDF Diabetes Atlas (第 10 版) 报告<sup>[1]</sup>, 全球有 5.37 亿糖尿病患者, 我国糖尿病患者人数已达 1.4 亿。糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是人体长期处于高血糖状态引起的一种眼部疾病, 是糖尿病患者常见的眼部并发症之一<sup>[2]</sup>。糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 由于毛细血管渗漏或毛细血管闭塞造成黄斑部视网膜通透性增加或黄斑部缺血, 如果未及时治疗, 会导致 DR 患者视力严重受损<sup>[3]</sup>。研究发现, DME 患者体内血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 水平升高, 可以诱导新生血管形成, 增加血管通透性, 损害患者视力<sup>[4]</sup>。激光可以使视网膜形成瘢痕, 需氧量减少, 刺激新生血管形成的 VEGF 也相应减少。在过去的几十年中, 激光一直是治疗 DME 的主要方法。然而, 激光治疗虽然可以延缓 DME 患者疾病的进展, 但并不能有效改善患者视力, 并且传统激光的短时高温效应还会造成永久性视网膜瘢痕, 导致 DME 患者视觉功能受损<sup>[5-6]</sup>。2020 年亚洲人群 DME 专家小组制订的共识指南中指出, 激光已不再被推荐作为 DME 的一线治疗, 抗 VEGF 治疗已成为新的一线临床治疗方案<sup>[7]</sup>。已有纳入多篇随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 的高质量系统评价证实玻璃体内注射抗 VEGF 类药物, 如雷珠单抗治疗 DME 可以获得良好的视觉效果<sup>[8]</sup>, 但抗 VEGF 类药物需要反复进行眼内注射, 可能发生眼内炎和视网膜脱离等并发症, 且治疗周期较长, 患者依从性较差, 治疗负担较重<sup>[9]</sup>。因此, 临床上需要一种注射次数更少并可有效改善和维持视力的 DME 替代疗法。目前在临床上主要使用抗 VEGF 类药物治疗 DME, 是否同时使用激光辅助治疗仍存在争议。既往多项大型 RCT 均表明, 玻璃体内注射雷珠单抗联合激光光凝 (intravitreal ranibizumab combined with laser, IVR + Laser) 治疗改善 DME 患者的视觉情况优于单纯激光治疗<sup>[10-11]</sup>。但尚无系统评价分析 IVR + Laser 治疗 DME 的效果是否优于或至少相当于单独 IVR 治疗。本研究采用 meta 分析方法评价 IVR + Laser 与单独 IVR 治疗 DME 的疗效和安全性, 以期对 DME 临床治疗方法的选择提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索策略

以 “Diabetic Macular Edema、Anti-Vascular Endothelial Growth Factor、Anti-VEGF、Ranibizumab、Lasers、Light Coagulation” 为英文检索词, 以 “糖尿病性

黄斑水肿、抗血管内皮生长因子、雷珠单抗、激光、光凝” 为中文检索词, 采用主题词与自由词相结合的方法, 计算机检索 Cochrane Library、PubMed、EMbase、Web of Science、中国生物医学文献数据库、中国知网、维普网、万方数据 8 个数据库, 检索时间均从建库起至 2022 年 4 月。

### 1.2 文献纳入标准和排除标准

纳入标准: (1) RCT, 无论是否采用盲法。(2) 年龄  $\geq 18$  岁, 不限性别和种族。(3) 符合美国糖尿病视网膜病变早期治疗研究组 (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS)<sup>[12]</sup> 推荐的临床有意义的黄斑水肿诊断标准或经有经验的医生明确诊断为 DME。(4) 研究至少包含以下结局指标之一: 最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA)、黄斑中心凹厚度 (central macular thickness, CMT)、平均注射次数及不良事件。(5) 随访时间至少 6 个月。排除标准: (1) 数据不完整或无法提供原始数据的研究、学位论文和尚未发表的灰色文献。(2) 其他原因引起的视网膜病变继发黄斑水肿者。(3) 合并有严重缺血、白内障、青光眼及眼周感染等严重影响屈光介质疾病者。

### 1.3 文献筛选与数据提取

由 2 名研究者对文献分别独立进行筛选, 提取所需数据, 交叉进行核对, 对有争议的内容通过讨论解决或交由专家协助判断。首先, 用计算机检索各数据库, 将所检索文献导入 EndNote X9 (美国 Thomson Reuters 公司), 根据文献纳入和排除标准, 采用 EndNote 软件快速阅读文献题目、摘要以排除不相关的文献, 然后进一步仔细阅读全文, 最终确定是否纳入。对符合纳入标准的研究文献进行以下数据提取: (1) 一般资料 文题、作者、发表年限、国家、研究样本量、干预措施、随访时间等。(2) 结局指标 ①主要结局指标 BCVA 和 CMT; ②次要结局指标 平均注射次数 (随访时间内平均每个月的注射次数) 和不良事件 (如白内障、视网膜脱离、玻璃体出血及心血管疾病等)。(3) 必要时可以在 ClinicalTrials.gov 上获得部分文章中未报告的数据。

### 1.4 质量评价

采用改良 Jadad 量表对纳入的 RCT 进行质量评价, 总分为 7 分, 1~3 分为低质量研究, 4~7 分为高质量研究。具体内容为: (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 描述了撤出或退出的数目和理由为 1 分, 未描述

为 0 分。由 2 名研究者对纳入文献分别独立进行质量评价,对有争议的内容通过讨论解决或交由专家协助判断。

### 1.5 统计学方法

使用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.4.1 软件进行统计分析。连续性变量以加权均数差 (weighted mean differences, WMD) 及其 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 作为效应量。分类变量则以比值比 (odds ratio, OR) 及其 95% CI 表示。各研究间的异质性检验采用  $\chi^2$  检验,若异质性检验结果显示各研究间存在异质性 ( $I^2 > 50\%$ ,  $P < 0.1$ ),应分析异质性来源和原因,如无临床异质性可采用随机效应模型进行合并分析,如果临床异质性较大则进行描述性分析;若不存在异质性或异质性较小 ( $I^2 \leq 50\%$ ,  $P \geq 0.1$ ) 则采用固定效应模型进行合并分析。采用 STATA 对纳入的 RCT 进行 Begg 和 Egger 检验,采用倒漏斗图确定有无发表性偏倚。当纳入数据不能进行 meta 分析时,则进行描述性分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索情况

共检出 2 714 篇文献,剔除重复文献 1 301 篇,阅读文献题目和摘要后排除综述、会议、非 RCT、非研究干预措施及与本研究无关的文献 1 366 篇,剩余 47 篇

通过阅读全文后排除数据不完整、无法提供原始数据和学位论文研究 35 篇,最终纳入 12 篇 RCT (图 1)。

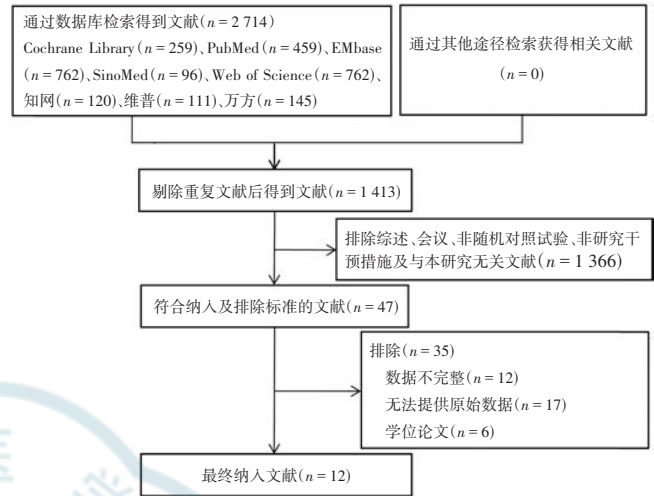


图 1 文献检索流程图

Figure 1 Flowchart of literature selection

### 2.2 纳入研究的基本特征

共纳入 12 篇 RCT,共 1 695 眼,试验组干预措施为 IVR+Laser 治疗,对照组干预措施为 IVR 治疗。纳入研究的基本特征见表 1。

### 2.3 纳入研究的质量评价

所有研究均在文中提及随机,1 项研究采用随机数字表法,6 项研究采用计算机随机法,其余研究未描

表 1 纳入研究的基本特征  
Table 1 Characteristics of included studies

纳入研究	发表年份	国家或地区	研究类型	干预措施		患眼数 对照组/试验组	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)		随访时间 (个月)
				对照组	试验组		对照组	试验组	
Mitchell 等 <sup>[10]</sup>	2011	欧洲	RCT	0.5 mg IVR	0.5 mg IVR+Laser	118/116	62.9 ± 9.29	64.0 ± 8.15	12
Mitchell 等 <sup>[11]</sup>	2015	欧洲	RCT	0.5 mg IVR	0.5 mg IVR+Laser	83/ 83	61.7 ± 9.2	63.8 ± 8.3	36
Ishibashi 等 <sup>[13]</sup>	2015	日本	RCT	0.5 mg IVR	0.5 mg IVR+Laser	132/133	60.7 ± 9.37	61.2 ± 10.52	12
Berger 等 <sup>[14]</sup>	2013	加拿大	RCT	0.5 mg IVR	0.5 mg IVR+Laser	73/ 75	61.5 ± 9.86	60.8 ± 10.21	6/9/12
Liegl 等 <sup>[15]</sup>	2014	德国	RCT	0.5 mg IVR	0.5 mg IVR+Laser	34/ 32	68.2 ± 11.3	64.9 ± 11.6	6/12
Furashova 等 <sup>[16]</sup>	2020	德国	RCT	0.5 mg IVR	0.5 mg IVR+Laser	10/ 9	70.78 ± 8.96	70.70 ± 7.60	12
Nguyen 等 <sup>[17]</sup>	2009	美国	RCT	0.5 mg IVR	0.5 mg IVR+Laser	42/ 42	62	62	6
Nguyen 等 <sup>[18]</sup>	2010	美国	RCT	0.5 mg IVR	0.5 mg IVR+Laser	34/ 33	62	62	24
Lang 等 <sup>[19]</sup>	2013	欧洲	RCT	0.5 mg IVR	0.5 mg IVR+Laser	83/ 83	61.7 ± 9.2	63.8 ± 8.3	24
Prünte 等 <sup>[20]</sup>	2016	欧洲	RCT	0.5 mg IVR	0.5 mg IVR+Laser	117/125	63.0 ± 9.83	63.7 ± 9.07	12/24
Payne 等 <sup>[21]</sup>	2017	美国	RCT	0.3 mg IVR	0.3 mg IVR+Laser	60/ 60	59.4	59.9	12
Payne 等 <sup>[22]</sup>	2019	美国	RCT	0.3 mg IVR	0.3 mg IVR+Laser	60/ 60	59.4	59.9	24

注:患眼数为纳入研究的 DME 总患眼数 RCT:随机对照试验;IVR:玻璃体内注射雷珠单抗

Note: Total number of DME eyes included in each study RCT: randomized controlled trial; IVR: intravitreal ranibizumab

述具体随机方法。4 项研究指出分配是否隐藏的具体方法,其余研究均未指出分配是否隐藏的具体方法。4 项研究指出具体盲法的方式,1 项研究陈述为盲法,但未描述具体方法,其余研究均未描述是否采用盲法。所有研究均描述了撤出或退出的数目和理由。所有 RCT 文献质量评分均  $\geq 3$  分(表 2)。

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

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	撤出或退出	改良 Jadad 评分
Mitchell 等 <sup>[10]</sup>	计算机随机	描述	双盲	描述	7
Mitchell 等 <sup>[11]</sup>	计算机随机	描述	双盲	描述	7
Ishibashi 等 <sup>[13]</sup>	随机数字表	描述	双盲	描述	7
Berger 等 <sup>[14]</sup>	未描述	未描述	未描述	描述	4
Liegl 等 <sup>[15]</sup>	未描述	未描述	未描述	描述	3
Furashova 等 <sup>[16]</sup>	未描述	未描述	未描述	描述	4
Nguyen 等 <sup>[17]</sup>	未描述	未描述	未描述	描述	4
Nguyen 等 <sup>[18]</sup>	未描述	未描述	未描述	描述	4
Lang 等 <sup>[19]</sup>	计算机随机	描述	双盲	描述	7
Prünte 等 <sup>[20]</sup>	计算机随机	未描述	不清楚	描述	5
Payne 等 <sup>[21]</sup>	计算机随机	未描述	未描述	描述	4
Payne 等 <sup>[22]</sup>	计算机随机	未描述	未描述	描述	4

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

## 2.4 meta 分析

### 2.4.1 BCVA

12 篇 RCT 均报道了随访结束时(6、12、24 个月)的 BCVA。根据随访时间分成亚组进行 meta 合并分析,6、12、24 个月及整体的研究间均无明显异质性( $P = 0.27, I^2 = 23\%$ ;  $P = 0.29, I^2 = 19\%$ ;  $P = 0.17, I^2 = 40\%$ ;  $P = 0.11, I^2 = 33\%$ ),采用固定效应模型。6 个月、24 个月 IVR+Laser 组 BCVA 优于 IVR 组,差异均有统计学意义(WMD = -2.07, 95% CI: -3.57 ~ -0.58,  $P < 0.01$ ; WMD = -0.72, 95% CI: -1.30 ~ -0.15,  $P = 0.01$ ),12 个月 2 个组 BCVA 差异无统计学意义(WMD = -0.01, 95% CI: -0.87 ~ 0.85,  $P = 0.98$ )。仅 Mitchell 等<sup>[11]</sup>报道了 36 个月 BCVA 结果,因此不能进行 meta 分析,但显示 IVR+Laser 组患者 BCVA 改善情况优于 IVR 组。BCVA 整体的平均变化显示 IVR+Laser 组患者视力改善情况优于 IVR 组,差异有统计学意义(WMD = -0.66, 95% CI: -1.11 ~ -0.21,  $P < 0.01$ )(图 2)。

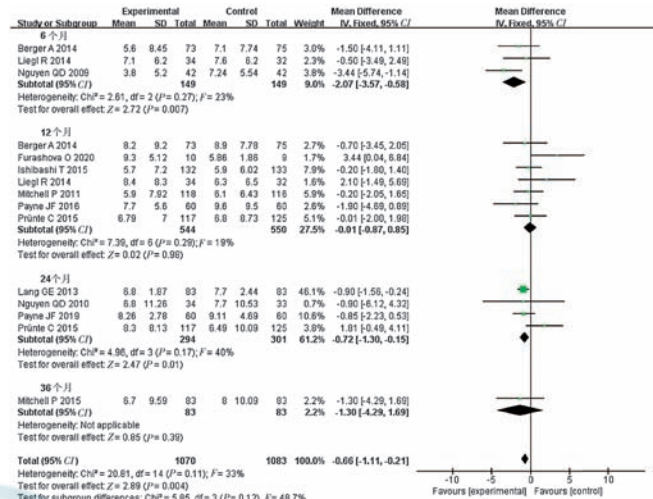


图 2 IVR+Laser 组与 IVR 组 BCVA 变化值比较森林图 SD:标准差;CI:置信区间

Figure 2 Forest plots comparing BCVA change between IVR + Laser group and IVR group SD: standard deviation; CI: confidence interval

### 2.4.2 CMT

纳入研究中有 6 篇 RCT 报道了随访结束时(6、12、24 个月)的 CMT,均以光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查结果为准。12 个月及整体的研究间均无明显异质性( $P = 0.51, I^2 = 0\%$ ;  $P = 0.55, I^2 = 0\%$ ),采用固定效应模型。12 个月时 2 个组间 CMT 比较差异无统计学意义(WMD = -4.12, 95% CI: -9.55 ~ 1.32,  $P = 0.14$ )。仅 Berger 等<sup>[14]</sup>报道了 6 个月 CMT 结果,Prünte 等<sup>[20]</sup>报道了 24 个月 CMT 结果,因此不能进行 meta 分析,但显示 IVR+Laser 组患者 CMT 改善情况均优于 IVR 组。IVR+Laser 组患者 CMT 整体改善情况优于 IVR 组,2 个组 CMT 整体变化比较差异有统计学意义(WMD = -5.05, 95% CI: -9.21 ~ -0.89,  $P = 0.02$ )(图 3)。

### 2.4.3 平均注射次数

纳入研究中有 6 篇 RCT 报道了随访结束时(12 个月、24 个月)的平均注射次数,结果显示 12 个月、24 个月及整体的研究间有明显异质性( $P < 0.01, I^2 = 91\%$ ;  $P = 0.02, I^2 = 76\%$ ;  $P < 0.01, I^2 = 84\%$ ),故采用随机效应模型进行合并。2 个组 12 个月和 24 个月平均注射次数比较,差异均无统计学意义(WMD = -1.31, 95% CI: -2.86 ~ 0.23,  $P = 0.10$ ; WMD = -1.01, 95% CI: -2.27 ~ 0.25,  $P = 0.11$ )。IVR+Laser 组平均注射次数少于 IVR 组,2 个组整体平均注射次数比较,差异有统计学意义(WMD = -1.16, 95% CI: -2.07 ~ -0.25,  $P = 0.01$ )(图 4)。

### 2.4.4 不良事件发生情况

纳入研究中有 6 篇 RCT 报道了随访结束时(12 个月、24 个月)的不良事件,如白内障、视网膜脱离、玻璃体出血及心血管疾病等。严

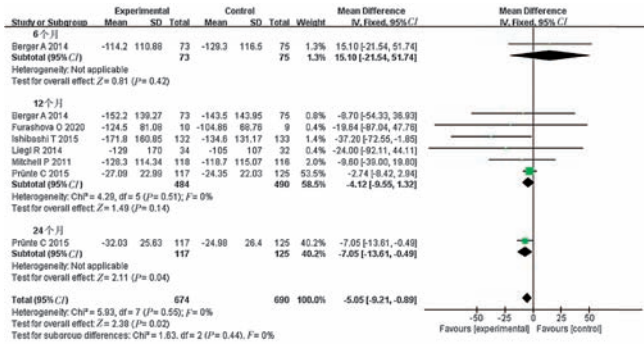


图 3 IVR+Laser 组与 IVR 组 CMT 变化值比较森林图 SD: 标准差; CI: 置信区间

Figure 3 Forest plots comparing CMT change between IVR+Laser group and IVR group SD: standard deviation; CI: confidence interval

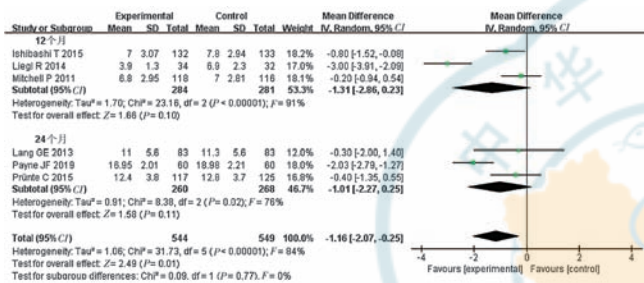


图 4 IVR+Laser 组与 IVR 组平均注射次数比较森林图 SD: 标准差; CI: 置信区间

Figure 4 Forest plot comparing the average number of injections between IVR+Laser group and IVR group SD: standard deviation; CI: confidence interval

重不良事件发生率的异质性检验结果显示, 12 个月、24 个月及整体的研究间均有明显异质性 ( $P = 0.90, I^2 = 0\%$ ;  $P = 0.03, I^2 = 71\%$ ;  $P = 0.14, I^2 = 40\%$ ), 采用固定效应模型。其他不良事件 (不包括严重不良事件) 发生率的异质性检验结果显示, 12 个月、24 个月、整体的研究间均无明显异质性 ( $P = 0.22, I^2 = 33\%$ ;  $P = 0.03, I^2 = 0\%$ ;  $P = 0.34, I^2 = 11\%$ ), 采用固定效应模型。12 个月、24 个月 2 个组间严重不良事件发生率比较, 差异均无统计学意义 ( $OR = 1.04, 95\% CI: 0.71 \sim 1.53, P = 0.82$ ;  $OR = 1.52, 95\% CI: 0.72 \sim 3.19, P = 0.27$ ) (图 5)。12 个月、24 个月 2 个组间其他不良事件 (不包括严重不良事件) 发生率比较, 差异均无统计学意义 ( $OR = 0.82, 95\% CI: 0.58 \sim 1.16, P = 0.27$ ;  $OR = 1.02, 95\% CI: 0.67 \sim 1.57, P = 0.91$ ) (图 6)。

**2.4.5 发表偏倚检验** 对治疗后 12 个月 BCVA 变化结局指标下的 7 篇研究进行 Begg 检验和 Egger 检验, 提示存在发表性偏倚的可能性较低 ( $P = 0.76, 0.28$ )。因纳入文献中报告 12 个月 BCVA 变化及其他亚组结局指标下的研究均不足 10 篇, 故未能做漏斗图进行发表性偏倚分析。

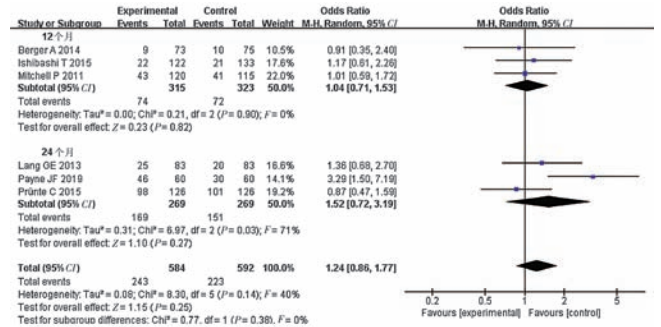


图 5 IVR+Laser 组与 IVR 组严重不良事件发生率比较森林图 SD: 标准差; CI: 置信区间

Figure 5 Forest plot of the IVR+Laser group comparing with the incidence of serious adverse events in the IVR group SD: standard deviation; CI: confidence interval

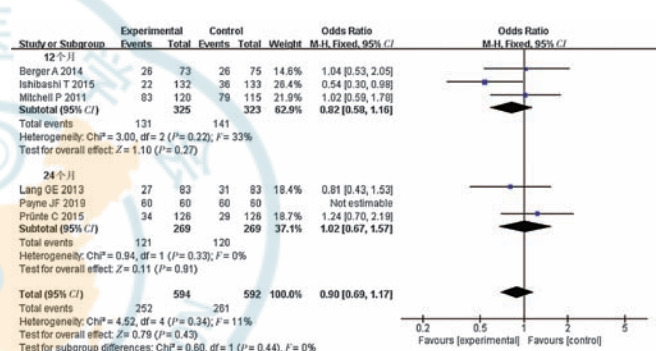


图 6 IVR+Laser 组与 IVR 组其他不良事件 (不包括严重不良事件) 发生率比较森林图 SD: 标准差; CI: 置信区间

Figure 6 Forest plot comparing the incidence of other (non-serious) adverse events between IVR+Laser group and IVR group SD: standard deviation; CI: confidence interval

### 3 讨论

雷珠单抗是一种人源化的重组单克隆抗体片段 (Fab) 且没有 Fc 区, 相对分子质量较小, 玻璃体消除半衰期相对全身固有消除半衰期更短, 其对 VEGF-A 也有很高的亲和力, 可以抑制新生血管形成及血管渗漏, 但需要长期多次进行玻璃体腔注射<sup>[23]</sup>。激光可以通过减少渗漏的微动脉瘤和抑制液体渗入黄斑来防止视力下降, 并且只造成轻微的视野损失, 且激光治疗后黄斑区需氧量下降, 使 VEGF 表达水平降低, 因此可以和抗 VEGF 药物起到协同作用<sup>[12]</sup>。本研究相较既往同类型 meta 分析纳入了较长时间的随访数据, 结果显示 IVR+Laser 治疗 DME 的效果明显优于单用 IVR 治疗, 可以有效改善和维持患者视力并减小 CMT 厚度, 说明 IVR+Laser 联合使用对 BCVA 和 CMT 均有长期的协同作用。这与既往同类型 meta 分析认为, IVR+Laser 治疗 DME 时, 激光仅对 CMT 有短暂的协同作用, 而对 BCVA 没有类似的协同作用这一结果不一致<sup>[24]</sup>。

Sivaprasad 等<sup>[25]</sup>针对注射疗法对患者生活质量影响的研究表明,频繁的玻璃体内注射对患者来说是很大的治疗负担,临床上希望减少注射次数仍达到同样的视力结果。本 meta 分析对各研究中平均注射次数进行了分析,结果显示与单用 IVR 相比,IVR+Laser 联合治疗可以明显减少注射次数,有效减轻患者治疗负担,增加患者依从性,获得较好的临床治疗效果。这一结果可能与激光治疗可以更快地稳定和闭合渗漏的视网膜微动脉瘤,从而降低反复注射雷珠单抗的潜在需求有关。但第 2 年的平均注射次数较第 1 年有所增加,这种差异可能是由于治疗延迟导致的<sup>[9]</sup>。虽然 2 个组总体不良事件发生率差异无统计学意义,但不可否认的是频繁使用抗 VEGF 类药物治疗仍有许多明显的不良反应<sup>[26]</sup>。联合治疗是 DME 治疗的趋势,本研究结果显示,与单用 IVR 治疗相比,IVR+Laser 联合治疗能用更少的注射次数获得更好的视力结果,有效改善 DME 患者的 CMT,减轻患者的治疗负担。

本 meta 分析仍有一定的局限性:(1)部分纳入研究的质量偏低,不清楚是否采用盲法,方法学部分报道不详且无法判断分配隐藏的情况。(2)纳入研究中激光的类型不一致。既往研究表明,新型导航激光、亚阈值微脉冲激光相比传统激光治疗对周围组织损伤更小,不良反应更少<sup>[27]</sup>。但因相同结局指标下研究数量有限,无法按激光不同类型进行亚组分析,仍需更多的研究进行验证。(3)纳入部分研究的样本量较小,结果的真实性受到一定限制。未来需要更多高质量、大样本的研究帮助我们进一步了解 IVR+Laser 联合治疗的最佳治疗间隔以及治疗效果以制订最佳临床治疗方案。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在任何利益冲突

**作者贡献声明** 纪东晓:实施研究、采集数据、分析/解释数据、起草文章;靳英辉、赵博:设计试验、审阅及修改文章、定稿;任相颖:采集数据、分析/解释数据、审阅及修改文章;李绪辉:分析/解释数据、统计分析、指导文章;黄桥:统计分析、对文章的知识性内容作批评性审阅;胡馨:采集数据、分析/解释数据;金海鹰:审阅及修改文章、定稿

## 参考文献

- [1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J/OL]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183 : 109119 [ 2022 - 06 - 10 ]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34879977/>. DOI:10.1016/j.diabres.2021.109119.
- [2] King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995 - 2025: prevalence, numerical estimates, and projections [J]. *Diabetes Care*, 1998, 21 (9) : 1414-1431. DOI:10.2337/diacare.21.9.1414.
- [3] Daruich A, Matet A, Moulin A, et al. Mechanisms of macular edema: beyond the surface [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2018, 63 : 20-68. DOI:

- 10.1016/j.preteyeres.2017.10.006.
- [4] Kowluru RA, Chan PS. Oxidative stress and diabetic retinopathy [J/OL]. *Exp Diabetes Res*, 2007, 2007 : 43603 [ 2022 - 06 - 13 ]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1880867/>. DOI: 10.1155/2007/43603.
- [5] Lövestam-Adrian M, Agardh E. Photocoagulation of diabetic macular oedema—complications and visual outcome [J]. *Acta Ophthalmol Scand*, 2000, 78 (6) : 667-671. DOI: 10.1034/j.1600-0420.2000.078006667.x.
- [6] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2 [J]. *Ophthalmology*, 1987, 94 (7) : 761-774. DOI:10.1016/s0161-6420(87)33527-4.
- [7] Chhablani J, Wong K, Tan GS, et al. Diabetic macular edema management in Asian population: expert panel consensus guidelines [J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2020, 9 (5) : 426-434. DOI:10.1097/APO.0000000000000312.
- [8] Nanji K, Sarohia GS, Kennedy K, et al. The 12-and 24-month effects of intravitreal ranibizumab, aflibercept, and bevacizumab on intraocular pressure: a network meta-analysis [J]. *Ophthalmology*, 2022, 129 (5) : 498-508. DOI:10.1016/j.ophtha.2021.11.024.
- [9] Herold TR, Langer J, Vounotrypidis E, et al. 3-year-data of combined navigated laser photocoagulation (Navilas) and intravitreal ranibizumab compared to ranibizumab monotherapy in DME patients [J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13 (8) : e0202483 [ 2022 - 06 - 12 ]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6107183/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0202483.
- [10] Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2011, 118 (4) : 615-625. DOI:10.1016/j.ophtha.2011.01.031.
- [11] Mitchell P, Massin P, Bressler S, et al. Three-year patient-reported visual function outcomes in diabetic macular edema managed with ranibizumab: the RESTORE extension study [J]. *Curr Med Res Opin*, 2015, 31 (11) : 1967-1975. DOI:10.1185/03007995.2015.1081880.
- [12] Photocoagulation for diabetic macular edema. Early treatment diabetic retinopathy study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group [J]. *Arch Ophthalmol*, 1985, 103 (12) : 1796-1806.
- [13] Ishibashi T, Li X, Koh A, et al. The REVEAL study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy in Asian patients with diabetic macular edema [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122 (7) : 1402-1415. DOI:10.1016/j.ophtha.2015.02.006.
- [14] Berger A, Sheidow T, Li R, et al. A Canadian 12-month, PhIIIb study of ranibizumab combination or monotherapy in visual impairment due to diabetic macular edema: preliminary analysis ("RESPOND") [J/OL]. *Canadian J Diabetes*, 2013, 37 : S48 [ 2022 - 06 - 12 ]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1499267113010885>.
- [15] Liegl R, Langer J, Seidensticker F, et al. Comparative evaluation of combined navigated laser photocoagulation and intravitreal ranibizumab in the treatment of diabetic macular edema [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9 (12) : e113981 [ 2022 - 06 - 01 ]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4277267/>. DOI:10.1371/journal.pone.0113981.
- [16] Furashova O, Strassburger P, Becker KA, et al. Efficacy of combining intravitreal injections of ranibizumab with micropulse diode laser versus intravitreal injections of ranibizumab alone in diabetic macular edema



- (ReCaLL): a single center, randomised, controlled, non-inferiority clinical trial[J/OL]. BMC Ophthalmol, 2020, 20(1): 308 [2022-06-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7391612/>. DOI: 10.1186/s12886-020-01576-w.
- [17] Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, et al. Primary end point (six months) results of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study[J]. Ophthalmology, 2009, 116(11): 2175-2181. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.04.023.
- [18] Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study[J]. Ophthalmology, 2010, 117(11): 2146-2151. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.08.016.
- [19] Lang GE, Berta A, Eldem BM, et al. Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5 mg in diabetic macular edema; interim analysis of the RESTORE extension study [J]. Ophthalmology, 2013, 120(10): 2004-2012. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.02.019.
- [20] Prunte C, Fajnkuchen F, Mahmood S, et al. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema; the RETAIN study [J]. Br J Ophthalmol, 2016, 100(6): 787-795. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-307249.
- [21] Payne JF, Wykoff CC, Clark WL, et al. Randomized trial of treat and extend ranibizumab with and without navigated laser for diabetic macular edema; TREX-DME 1 year outcomes [J]. Ophthalmology, 2017, 124(1): 74-81. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.09.021.
- [22] Payne JF, Wykoff CC, Clark WL, et al. Randomized trial of treat and extend ranibizumab with and without navigated laser versus monthly dosing for diabetic macular edema; TREX-DME 2-year outcomes [J]. Am J Ophthalmol, 2019, 202: 91-99. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.02.005.
- [23] Xu L, Lu T, Tuomi L, et al. Pharmacokinetics of ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration: a population approach [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(3): 1616-1624. DOI: 10.1167/iovs.12-10260.
- [24] Cui L, Jiao B, Han Q. Effect of intravitreal anti-vascular growth factor agents with or without macular photocoagulation on diabetic macular edema; a systematic review and meta-analysis [J]. Diabetes Ther, 2019, 10(4): 1283-1296. DOI: 10.1007/s13300-019-0631-5.
- [25] Sivaprasad S, Oyetunde S. Impact of injection therapy on retinal patients with diabetic macular edema or retinal vein occlusion [J]. Clin Ophthalmol, 2016, 10: 939-946. DOI: 10.2147/OPHT.S100168.
- [26] Reibaldi M, Fallico M, Avitabile T, et al. Risk of death associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy; a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA Ophthalmol, 2020, 138(1): 50-57. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2019.4636.
- [27] Everett LA, Paulus YM. Laser therapy in the treatment of diabetic retinopathy and diabetic macular edema [J/OL]. Curr Diab Rep, 2021, 21(9): 35 [2022-06-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8420141/>. DOI: 10.1007/s11892-021-01403-6.

(收稿日期: 2023-03-10 修回日期: 2023-08-17)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

## 消息

## 《角膜屈光手术并发症案例图解》出版发行

由北京协和医院李莹教授及山东省眼科医院高华教授担任共同主编, 四川大学华西医院眼科邓应平教授、北京同仁眼科中心张丰菊教授担任副主编的《角膜屈光手术并发症案例图解》一书近期由人民卫生出版社出版发行。

随着我国近视发生率的逐年升高, 角膜屈光手术在眼科临床的应用日益普及, 手术设备和技术得到了快速进展, 与之相关的手术并发症也日益受到广大医生的关注。《角膜屈光手术并发症案例图解》为眼表疾病系列丛书之一, 主要聚焦于表层角膜屈光手术并发症的种类、发生机制及诊疗方法, 以知识点概述和病例图解的方式对 TPRK 和 LASEK、LASIK 和 FS-LASIK、SMILE 的相关并发症, 以及角膜屈光术后二次手术和激光角膜屈光手术后外伤相关并发症进行系统介绍。全书分为 6 章, 共精选了 47 个临床病例, 展示了 370 幅图片, 各图均提供文字图解, 图文并茂, 向读者展示了表层类手术后角膜上皮延迟愈合、角膜上皮雾状混浊、欠矫或过矫、感染和角膜扩张, 以及基质类手术中黑斑或不透明气泡层, 术后角膜瓣皱褶及瓣移位、角膜上皮植入、偏中心、弥漫性板层角膜炎、切口边缘撕裂、透镜残留等并发症的诊治经过, 分享专家的临床诊疗经验。

角膜屈光手术并发症的正确诊断和及时合理治疗有助于更好地改善术眼的视觉质量, 广大医师充分了解和正确处理相关并发症具有重要的临床意义。本书面向广大从事或有意向从事角膜屈光手术的眼科医生, 希望与读者分享临床真实的典型病例及其诊疗和预防经验, 帮助广大角膜屈光手术同道及相关从业人员更好地认识、有效地处理屈光手术相关的并发症, 确保角膜屈光手术的有效性和安全性。

本书为 16 开精装彩色印刷本, 全书共 82 千字, 定价 158.00 元(现价 118.50 元)。购书详情请扫描二维码。



(李莹 姜洋)