

玻璃体内注射曲安奈德联合激光光凝 治疗糖尿病黄斑水肿的疗效 和安全性的 Meta 分析

曹贤芬 侯光辉 祈冰

【摘要】 目的 系统评价黄斑光凝(Laser)联合曲安奈德玻璃体内注射(IVTA)和单纯应用IVTA治疗糖尿病黄斑水肿的疗效和差异。方法 通过PubMed, Web of science, Google scholar, CNKI全文数据库检索有关IVTA联合Laser和单纯IVTA两种不同的方法治疗糖尿病黄斑水肿的临床对照研究文献资料。采用Cochrane系统评价的方法,文献质量采用Jadad量表评分,使用RevMan 5.2软件进行Meta分析。结果 经检索筛选后最终可纳入5篇(253眼)相关文献且结果显示,在减轻中央黄斑厚度(CMT)方面,IVTA+Laser组和单纯IVTA组比较,随访3个月后降低幅度差异为: $-0.3 \mu\text{m}$ (95% CI: $-8.68 \sim 8.09$); 6个月后为: $-65.96 \mu\text{m}$ (95% CI: $-161.58, 29.66$), 两组差异无统计学意义;在提高最佳矫正视力(BCVA)方面,随访3、6个月后提高幅度的差异分别为 -0.04 (95% CI: $-0.24 \sim 0.17$), -0.11 (95% CI: $-0.29 \sim 0.07$), $P=0.22$, 两者差异仍无统计学意义。两组并发白内障及眼压升高的概率无差别。结论 两组方案治疗糖尿病黄斑水肿疗效和安全性相仿,但尚需更多前瞻性多中心大样本的临床随机对照试验数据对其验证。

【关键词】 曲安奈德; 糖尿病; 黄斑水肿; Meta分析; 黄斑光凝

Efficacy and safety of intravitreal triamcinolone acetonide combined with laser photocoagulation versus intravitreal triamcinolone acetonide alone for diabetic macular edema: a Meta-analysis Cao Xianfen, Hou Guanghui, Qi Bing. Department of Ophthalmology, People's Hospital of Zhuhai City, The Third Affiliated Hospital of Jinan University, Zhuhai 519000, China
Corresponding author: Hou Guanghui, Email: houguanhui502@qq.com

【Abstract】 **Objective** To quantify the effect of the intravitreal injection of triamcinolone acetonide (IVTA) combined with laser photocoagulation (Laser) versus IVTA alone in patients with diabetic macular edema(DME). **Methods** RevMan 5.2 was used to conduct a Meta analysis and searched for reports about IVTA combined with Laser versus IVTA alone for the treatment of DME. Using PubMed, Web of science, Google scholar and CNKI according to Cochrane evaluation guidelines. Methodological quality of the literatures was valuated according to the Jadad Score. **Results** Five studies (253 eyes) were ultimately included in this meta-analysis. The results of our analysis showed IVTA combined with laser had no statistically significant improvement in vision over the IVTA at 3 months($P=0.72$) and 6 months ($P=0.22$), and the same of reduce in central macular thickness (CMT) (at 3 months $P=0.95$, at 6 months $P=0.18$). The incidence of adverse events(mainly elevation of intraocular pressure and progression of cataracts) had no significant. **Conclusion** Current evidence shows that the equal reduced CMT, improved BCVA and adverse event rates is observed in IVTA combined with Laser group versus IVTA group for treatment of DME.

【Key words】 Triamcinolone acetonide; Diabetes mellitus; Macular edema; Meta-analysis; Laser photocoagulation

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.17.022

基金项目: 珠海市重点科技项目(2013D0401990017)

作者单位: 519000 广东珠海, 暨南大学第三附属医院 珠海市人民医院眼科

通讯作者: 侯光辉, Email: houguanhui502@qq.com

糖尿病视网膜病变是发生于糖尿病患者中常见且最为严重的一种眼部微血管并发症,是导致成人失明的主要原因。近年来,糖尿病的发病率呈上升趋势,据报道,全世界糖尿病患者已达到3.36亿^[1]。过去十年2型糖尿病所并发的黄斑水肿其发病率是14%^[2],最近25年内1型糖尿病的并发率是29%^[3]。因此,找寻一种安全,有效治疗糖尿病黄斑水肿的方法将尤为重要。

目前治疗的主要手段有激光光凝、玻璃体腔注射药和玻璃体切割术等。在过去几十年中,激光光凝一直被认为是治疗糖尿病黄斑水肿的标准疗法。相比之下,黄斑光凝术(Laser)在保护视力方面效果更显著。曲安奈德(triamcinolone acetonide)是一种人工合成的长效糖皮质激素,具有强大的抗炎抗增殖作用,研究发现,曲安奈德能显著减轻糖尿病黄斑水肿,提高患者的中心视力。越来越多的文献报道,玻璃体内注射曲安奈德(IVTA)联合Laser比单纯应用Laser在减少黄斑厚度上更有优势。本文运用Cochrane系统评价的方法,对上述两种治疗方式进行系统评价,旨在探讨二者治疗糖尿病黄斑水肿的疗效和安全性方面的差异。

资料和方法

一、文献纳入与排除标准

1. 纳入标准:(1)收集国内外2013年11月以前发表与尚未发表,采用任何剂量的IVTA+Laser和IVTA相比较治疗糖尿病黄斑水肿患者所有临床对照研究。(2)研究中进行分组时考虑到患者性别、年龄及糖尿病黄斑水肿的类型(局灶性或弥漫性、原发性、难治性)。排除人为因素造成的偏倚。(3)结果观察以下指标:中央黄斑厚度(central macular thickness, CMT);最佳矫正视力(best-corrected visual acuity, BCVA)换算为最小分辨视角的对数值(logarithm of the minimum angle of resolution, logMAR)视力,结果均用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;不良反应。

2. 排除标准:(1)糖尿病视网膜病变以外的原因导致的黄斑水肿。(2)治疗方案不是IVTA+Laser和IVTA对比。(3)糖尿病视网膜病变未有黄斑水肿的并发症。(4)重复发表的文献。

二、检索策略

检索策略为医学主题词和自由文本相结合,计算机检索Medline, Web of science、Google scholar、

CNKI全文数据库。输入“diabetic macular edema”, “intravitreal triamcinolone”, “laser photocoagulation”英文检索词,“曲安奈德、玻璃体腔注射、糖尿病性黄斑水肿,激光光凝”为中文检索词。手工检索中、英文已发表或收录的资料和会议论文,对试验报道不详或资料缺乏的文献,通过信件与作者取得联系获取,以保证尽可能地增加纳入文献资料。

三、数据提取及质量评价

对纳入标准的文献行以下数据提取:(1)一般资料:文题,作者姓名,发表年限及文献来源,研究样本量,患者平均年龄,干预措施,随访时间。(2)结果测量:CMT, BCVA 数据提取及质量评价由有经验的评价员独立选择临床研究并提取资料,主要包括:①一般资料:文题、作者、日期和文献来源;②研究特征:研究对象、地点、干预措施和质量控制;③结果测量:CMT、BCVA,早期眼压(IOP)大于21 mmHg及晶状体混浊的病例数。根据改良的Jadad评分量表,主要按照随机分配方法、分配方案隐藏、盲法及随访记录四个方面来评价纳入文献的方法学质量(分数为0~5分)。

四、统计学分析

Meta分析采用RevMan 5.2进行,连续型变量(CMT、BCVA)用加权均数差(weighted mean deviation, WMD)及95% CI表示。数值型变量(IOP、白内障)用相对危险度(RR)表示。 χ^2 检验和 I^2 用来测试各研究之间的异质性,若无异质性(即 $P \geq 0.1$, $I^2 < 50\%$),采用固定效应模型进行分析,反之则用随机效应模型。合并效应的统计检验结果以Z值表示,根据Z值得到P值, $P < 0.05$ 表示两种治疗方案差异有统计学意义。发表性偏倚采用漏斗图表示。

结 果

一、纳入的研究概况

初检得到相关文献59篇,语言限定为中文和英文。经阅读文题、摘要、全文后,54篇由于研究目的与本系统评价不符、重复发表或与本研究目的无关等原因而被排除。最终纳入5篇^[4-8]临床对照研究文献进行系统评价。见图1。

纳入的研究中,均采用首选IVTA联合激光光凝与单用IVTA相比较治疗糖尿病性黄斑水肿。各研究的样本量为18~86眼,随访时间为1~36个月不等,纳入研究的基本情况与质量评价见表1,

表1 纳入研究的基本特征及质量评价

纳入研究	研究类型	患眼数(只)		男/女 (例)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)		随访时间(月)	Jadad 评分
		IVTA+Laser组	IVTA组		IVTA+Laser组	IVTA组		
Lee(2009) ^[4]	non-RCT	30	20	—	63.6±11.1	—	6	2
Cho(2012) ^[5]	RCT	37	26	31/21	59.28±8.99	58.15±9.25	36	4
Kang(2006) ^[6]	RCT	48	38	45/29	61.1±9.3	57.4±9.4	6	4
Aydin(2009) ^[7]	RCT	17	19	13/17	52.9±8.7	61.6±7.1	6	4
Tufan(2011) ^[8]	non-RCT	9	9	8/10	61.2±10.7	61.2±10.7	6	2

表2 IVTA+Laser 与 IVTA 治疗糖尿病黄斑水肿不良反应的 Meta 分析

不良反应	纳入研究(篇)	不良反应比例		异质性检验 (%)	OR(95% CI)	P 值
		IV TA+Laser 组	单用 IVTA 组			
眼压升高>21 mmHg	4	34/111	31/92	0	0.82(0.44,1.54)	0.54
白内障	4	18/108	11/93	0	1.54(0.64,3.66)	0.33

其中3篇临床随机对照试验(RCT),2篇临床对照试验(CCT)。研究的人群年龄界限在51.85~61.3岁。其中Lee没有报道研究人群中的男女比及单用IVTA组的年龄范围。各研究之间的基数水平持平。纳入文献的Jadad评分结果为2~4分,为中、低质量研究。5个临床对照研究共计253眼,其中首选IVTA+Laser组的有141眼,单用IVTA组治疗的为112眼。

二、BCVA

纳入的5篇文献均报道了研究对象随访后的BCVA。Meta分析显示,治疗3个月后,异质性检验统计值 $I^2=71%$, $P<0.05$,为异质性研究。采用随机效应模型分析,IVTA+Laser治疗组与IVTA治疗组的患者BCVA提高幅度的差异为-0.04(95% CI: -0.24, 0.17), $P=0.72$,没有统计学意义(图2)。治疗6个月后,IVTA+Laser治疗组与IVTA治疗组的患者BCVA提高幅度的差异为-0.11(95% CI: -0.29, 0.07, $P=0.22$),视力有较大的提高,但仍没有统计学意义(图3)。

三、CMT

纳入的3篇文献报道了研究对象治疗后3个月的CMT,采用固定效应模型分析,IVTA+Laser治疗组与IVTA的患者CMT降低幅度的差异为-0.3 μm (95% CI: -8.68~8.09),合并效应统计值 $Z=0.91$, $P=0.95$,两组差异无统计学意义(图4)。4篇文献报道了治疗后6个月的CMT,有较大的异质性,采用随机效应模型分析,然而IVTA+Laser治疗组与IVTA相比能较大的减少CMT(-65.96 μm),但没有统计学意义(95% CI: -161.58, 29.66), $P=0.22$ (图5)。

四、安全性分析

有4篇文献记录了随访期内发生眼压升高(>21 mmHg),3篇文献报道了晶状体混浊。在IVTA+Laser组,分别有30.6%(34/111),16.7%(18/108)患者在随访期内眼压升高,晶状体混浊,在单用IVTA组,发生眼压>21 mmHg,晶状体混浊的百分率分别为33.7%(31/92),11.8%(11/93)。均为同质研究,结果显示,两组发生的不良反应没有统计学意义(表2)。

讨 论

糖尿病黄斑水肿是糖尿病视网膜病变的常见表现,也是造成中心视力丧失的最重要原因。糖尿病黄斑水肿是多因素性疾病,可发生于糖尿病视网膜病变的任何阶段,发生的可能性与糖尿病视网膜病变的严重程度密切相关。其发病机制复杂,主要是因为血-视网膜屏障障碍,导致液体在黄斑区内层视网膜积聚。此外,视网膜内释放多余的前列腺素,VEGF和其他生长因子被激活,视网膜色素上皮异常以及玻璃体的牵引,均参与糖尿病黄斑水肿的发展。糖尿病黄斑水肿的治疗目的是通过减轻视网膜厚度来阻止视力恶化,偶尔吸收渗出液。

Laser治疗糖尿病黄斑水肿的机制可能是作用于视网膜色素上皮层,修复血-视网膜屏障。视网膜色素上皮损伤引起临近健康的色素上皮增生,替代损伤的上皮细胞,从而在数周内建立一个新的强大的血视网膜屏障。此外,Laser通过破坏一些光感受器细胞,减少视网膜内层的需氧量,从而减轻黄斑水肿。然而如果黄斑水肿侵及黄斑中央,Laser疗法可能引起视力下降,因为激光会刺激炎症反应,

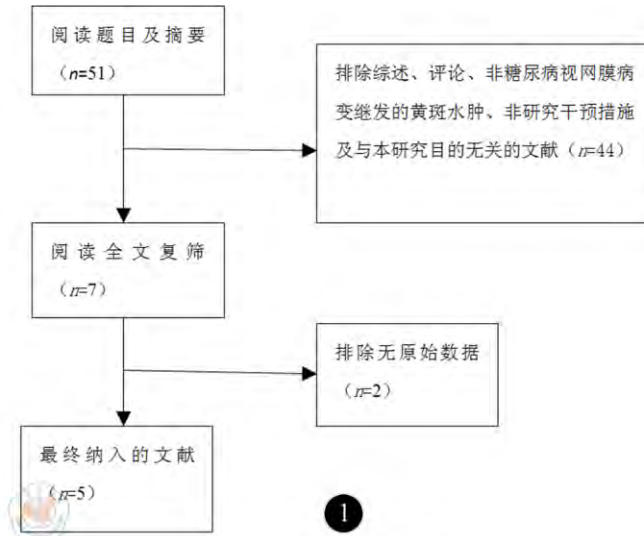


图1 文献筛选流程图

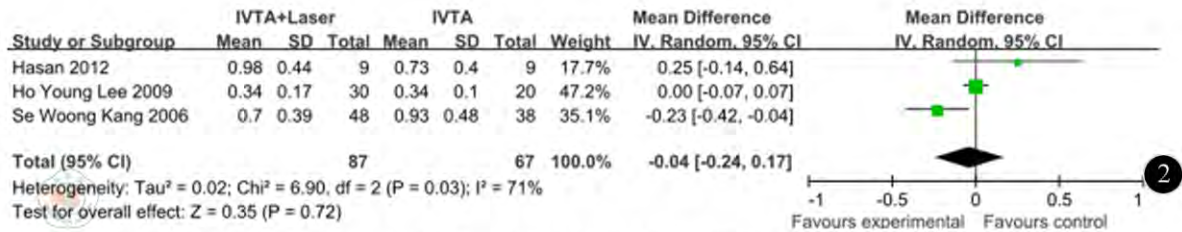


图2 IVTA+Laser和IVTA治疗后3个月BCVA的变化

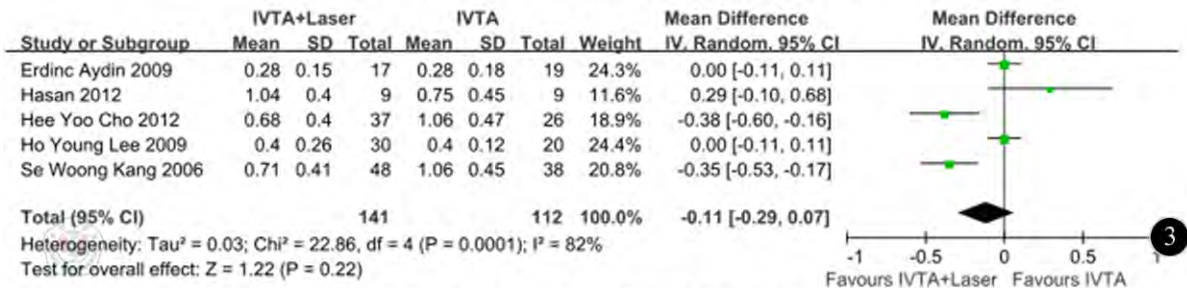


图3 IVTA+Laser和IVTA治疗后6个月BCVA的变化

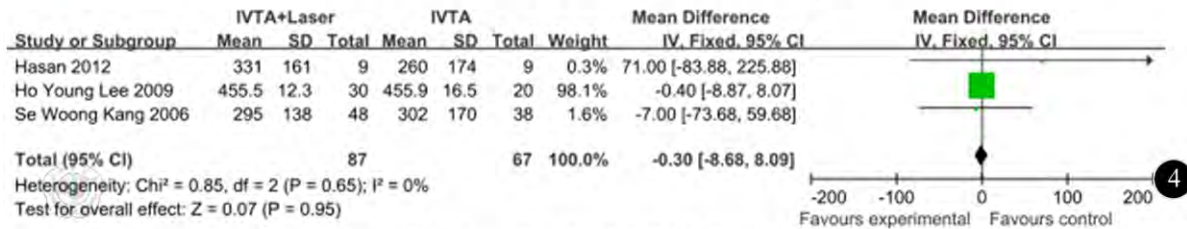


图4 IVTA+Laser和IVTA治疗后3个月CMT的变化

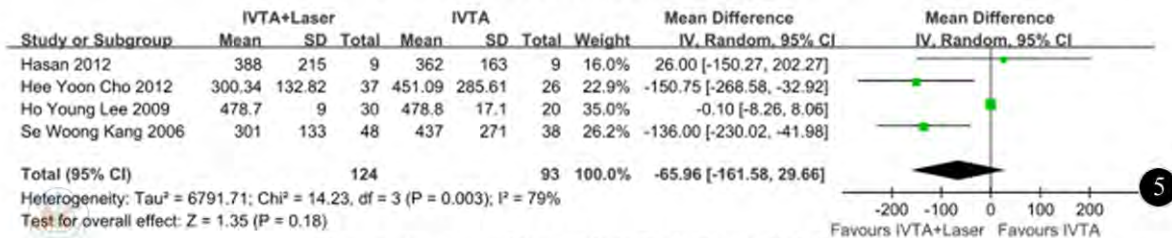


图5 IVTA+Laser和IVTA治疗后6个月CMT的变化

可能导致视网膜毛细血管的渗透性增加。曲安奈德是一种广泛运用于眼科领域的结晶状类固醇激素,有报道指出 IVTA 能有效减轻糖尿病黄斑水肿和提高视力。IVTA 能够暂时稳定血-视网膜屏障,同时能够有效减轻增生性视网膜病变。报道指出,曲安奈德能有效地抑制 VEGF,这一因子可引起血管通透性增加和前列腺素的生成,易诱发炎症反应,通过 IVTA 可降低血管通透性,减少血-视网膜屏障障碍,从而改善视力^[9-10]。

在本 Meta 分析中, IVTA+Laser 治疗和 IVTA 相比,既不能更好地改善视力,又不具有减轻 CMT 的优势。在安全性方面,两种治疗方法没有明显差别。在所纳入文献中,两组的不良反应主要为眼压升高及晶状体混浊,且发生概率相当。Kang 等^[6]指出,这一并发症主要由玻璃体内注射 IVTA 引起的,而与 Laser 无关。IVTA 引起眼压升高的机制尚不明确,有文献报道发生的概率与患者年龄、糖尿病病情、注射前是否患有青光眼、注药剂量以及注射的药物载体等因素有关^[11]。

我们的数据表明, IVTA+Laser 与 IVTA 治疗糖尿病黄斑水肿在提高视力、降低 CMT 及安全性上没有差异。本文尚存在如下不足之处:(1) 纳入的随机对照少;(2) 样本量有限;(3) 随访时间短;(4) 文献出处分别来自韩国(2篇)^[4-5]、土耳其(2篇)^[7-8]、中国(1篇)^[6],没有文献报道三国之间糖尿病人的差异性,不排除存在偏倚;(5) BCVA, CMT 结果均是异质性检验。以上均可造成研究偏倚,因此,有待更多的前瞻性、多中心大样本的 RCT 支持。

曹贤芬, 侯光辉, 祈冰. 玻璃体内注射曲安奈德联合激光光凝治疗糖尿病黄斑水肿的疗效和安全性的 Meta 分析 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8 (17): 3170-3174.

参 考 文 献

- [1] Habib SL, Rojina M. Diabetes and risk of cancer[J]. ISRN Oncol, 2013, 2013: 583786.
- [2] Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. Cruickshanks KJ. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema[J]. Ophthalmology, 1995, 102(1): 7-16.
- [3] Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type1 diabetes[J]. Ophthalmology, 2009, 116(3): 497-503.
- [4] Lee HY, Lee SY, Park JS. Comparison of Photocoagulation With Combined Intravitreal Triamcinolone for Diabetic Macular Edema[J]. Korean J Ophthalmol, 2009, 23(3): 153-158.
- [5] Cho HY, Kang SW, Kim YT, et al. A Three-year Follow-up of Intravitreal Triamcinolone Acetonide Injection and Macular Laser Photocoagulation for Diffuse Diabetic Macular Edema[J]. Korean J Ophthalmol, 2012, 26(5): 362-368.
- [6] Kang SW, Sa HS, Cho HY, et al. Mcular Grid Photocoagulation After Intravitreal Triamcinolone Acetonide for Diffuse Diabetic Macular Edema[J]. Arch Ophthalmol, 2006, 124(5): 653-658.
- [7] Aydin E, Demir HD, Yardim H, et al. Efficacy of intravitreal triamcinolone after or concomitant with laser photocoagulation in nonproliferative diabetic retinopathy with macular edema[J]. Eur J Ophthalmol, 2009, 19(4): 630-637.
- [8] Tufan HA, Özdek Ş, Hasanreisoglu B. Comparison of Intravitreal Triamcinolone Treatment and Intravitreal Triamcinolone with Grid Laser Treatment in Patients with Diffuse Diabetic Macular Edema[J]. Balkan Med J, 2012, 29(2): 166-169.
- [9] Floman N, Zor U. Mechanism of steroid action in ocular inflammation: inhibition of prostaglandin production[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1977, 16: 69-73.
- [10] Wilson CA, Berkowitz BA, Sato Y, et al. Treatment with intravitreal steroid reduces blood-retinal barrier breakdown due to retinal photocoagulation[J]. Arch Ophthalmol, 1992, 110: 1155-1159.
- [11] Yamashita T, Uemura A, Kita H, et al. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide following vitrectomy for macular edema[J]. J Glaucoma, 2007, 16(2): 220-224.

(收稿日期: 2014-06-09)

(本文编辑: 戚红丹)